

DE L'IMMUNISATION ACTIVE

DANS LE
TRAITEMENT CURATIF
DES
TUMEURS MALIGNES

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le vendredi 28 novembre 1924

POUR OBTENIR LE GRADE DE
Docteur en Médecine

PAR

MICHON (Léon-Joseph-Paul)

né à Poitiers, le 13 juillet 1897

EXAMINATEURS DE LA THÈSE :	{	MM. VAUTRIN, professeur	Président.
		HOCHÉ, professeur	Juges.
		WATRIN, agrégé	
		CORNIL, agrégé	

Le candidat répondra aux questions qui lui seront posées sur les diverses parties de l'enseignement médical.



NANCY

SOCIÉTÉ D'IMPRESSIONS TYPOGRAPHIQUES

4 et 6, Rue de la Croix-de-Bourgogne

1924

*11043



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547423_0042

DE L'IMMUNISATION ACTIVE

DANS LE
TRAITEMENT CURATIF
DES
TUMEURS MALIGNES

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le vendredi 28 novembre 1924

POUR OBTENIR LE GRADE DE
Docteur en Médecine

PAR

MICHON (Léon-Joseph-Paul)

né à Poitiers, le 13 juillet 1897

EXAMINATEURS DE LA THÈSE :	{	MM. VAUTRIN, professeur	<i>Président.</i>
		HOCHÉ, professeur	{ <i>Juges.</i>
		WATRIN, agrégé	
		CORNIL, agrégé	

Le candidat répondra aux questions qui lui seront posées sur les diverses parties de l'enseignement médical.

NANCY

SOCIÉTÉ D'IMPRESSIONS TYPOGRAPHIQUES

4 et 6, Rue de la Croix-de-Bourgogne

1924

Université de Nancy - Faculté de Médecine

Doyen: M. L. SPILLMANN, ✱, I 🌿.

Assesseur: M. E. SIMON, ✱, I 🌿.

Doyen honoraire: M. F. GROSS, O ✱, I 🌿.

Professeurs honoraires: MM. NICOLAS, ✱, I 🌿; PRENANT, ✱, I 🌿;
F. GROSS, O ✱, I 🌿; HERRGOTT, O ✱, I 🌿; WEISS, O ✱, I 🌿.

Professeurs : MM.

Chimie médicale et toxicologie.....	L. GARNIER, I 🌿.
Hygiène.....	E. MACÉ, ✱, I 🌿.
Clinique médicale.....	E. SIMON, ✱, I 🌿.
Histoire naturelle médicale.....	P. VUILLEMIN, ✱, I 🌿.
Médecine légale.....	P. PARISOT, O ✱, I 🌿.
Clinique des maladies des enfants.....	P. HAUSHALTER, ✱, I 🌿.
Anatomie pathologique.....	L. HOCHÉ, ✱, I 🌿.
Clinique médicale.....	G. ETIENNE, ✱, I 🌿.
Clinique chirurgicale.....	A. VAUTRIN, ✱, I 🌿.
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées.	L. SPILLMANN, ✱, I 🌿.
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie.	R. FRELICH, ✱, I 🌿.
Physiologie.....	M. LAMBERT, ✱, I 🌿.
Clinique obstétricale et Accouchements.....	A. FRUINSCHOLZ, ✱, I 🌿.
Histologie.....	R. COLLIN, ✱, I 🌿.
Anatomie descriptive.....	M. LUCIEN, ✱, I 🌿.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	P. JACQUES, ✱, I 🌿.
Clinique des voies urinaires.....	P. ANDRÉ, ✱, I 🌿.
Clinique chirurgicale.....	G. MICHEL, ✱, I 🌿.
Pathologie interne et clinique médicale pro- pédeutique.....	L. RICHON, ✱, I 🌿.
Physique.....	DUFOUR, ✱, I 🌿.
Chimie médicale.....	H. ROBERT, I 🌿.

Chargés de cours complémentaires : MM.

Accouchements (cours théorique).....	S. REMY, I 🌿, agrégé libre.
Clinique des maladies tuberculeuses (1).....	M. PERRIN, ✱, I 🌿, agrégé.
Thérapeutique.....	M. PERRIN, ✱, I 🌿, agrégé.
Clinique des maladies tuberculeuses (1).....	J. PARISOT, O ✱, I 🌿, agrégé.
Pathologie expérimentale et pathologie géné- rale.....	J. PARISOT, O ✱, I 🌿, agrégé.
Pathologie externe.....	A. BINET, I 🌿, agrégé libre.
Clinique chirurgicale élémentaire (1).....	A. BINET, I 🌿, agrégé libre.
Clinique des maladies contagieuses.....	L. CAUSSADE, I 🌿, agrégé.
Clinique ophtalmologique.....	P. JEANDELIZE, A 🌿, agrégé.
Clinique des maladies mentales.....	R. LALANNE, I 🌿.
Cours d'hydrologie.....	M. PERRIN, ✱, I 🌿, agrégé.
Médecine opératoire.....	M. BARTHÉLEMY, ✱, I 🌿, agrégé.
Electrothérapie et radiologie.....	LAMY, I 🌿, agrégé.
Education physique.....	P. MATHIEU, I 🌿, agrégé.

Agrégés en exercice

MM. M. PERRIN, ✱, I 🌿.	MM. P. JEANDELIZE, A 🌿.	MM. MUTEL, ✱, I 🌿.
G. THIRY, ✱, I 🌿.	L. CAUSSADE, I 🌿.	WATRIN, ✱, I 🌿.
J. PARISOT, O ✱, I 🌿.	M. BARTHÉLEMY, ✱,	HAMANT, I 🌿.
P. MATHIEU, I 🌿.	I 🌿.	CORNIL, I 🌿.
L. JOB, ✱, I 🌿.	LAMY, I 🌿.	DE LAVERGNE, A 🌿.

Agrégés libres

MM. FÉVRIER, G O ✱, I 🌿; G. GROSS, ✱, I 🌿; S. REMY, I 🌿;
BUSQUET, I 🌿; BINET, I 🌿; FAIRISE, A 🌿.

M. A. PACAUD, I 🌿, Secrétaire

M. F. LAMBERT DES CILLEULS, ✱, I 🌿, Secrétaire honoraire.

(1) Fondation de l'Université.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont
présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle
n'entend ni les approuver ni les imputer.



A la Mémoire de ma Mère

A ma deuxième Mère

A mon Père

A ma Femme

A mes Fils

Meis et Amicis

A mon Maître et Président de Thèse :

M. le Professeur A. VAUTRIN

Professeur de Clinique chirurgicale

Chevalier de la Légion d'Honneur

A mes Juges :

M. le Professeur L. HOCHÉ

Professeur d'Anatomie pathologique

Chevalier de la Légion d'Honneur

M. le Professeur agrégé WATRIN

Chevalier de la Légion d'Honneur

M. le Professeur L. CORNIL

A tous mes Maîtres à la Faculté et dans les Hôpitaux

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS.	7
INTRODUCTION	11
I ^{re} Partie. — CONCEPTIONS SUR LES MÉCANISMES POSSIBLES D'UNE IMMUNITÉ	17
Immunité cytotoxique	18
Immunité antidiastasique	23
II ^e Partie. — TENTATIVES D'IMMUNISATION. TECH- NIQUES ET RÉSULTATS	33
CHAPITRE A. — Immunisation paraspécifique :	
A l'aide de préparations tissulaires	33
A l'aide de diastases digestives. .	35
CHAPITRE B. — Immunisation spécifique :	36
Emploi de bouillies cancéreuses brutes vivantes	37
Emploi de préparations acellu- laires ou de bouillies cancé- reuses désintégrées	41
a) Produits de désintégration spontanée <i>in</i> <i>vivo</i> de tumeurs en place	41
b) Exsudats séreux naturels.	41
c) Liquides acellulaires séparés de bouillies cancéreuses non désintégrées	45
d) Bouillies cancéreuses artificiellement désin- tégrées <i>in vitro</i> , avec ou sans élimination des résidus cellulaires.	46
1. Procédés de désintégration mécanique	47
2. Autolyse	49

3. Hétéro-digestion par diastases digestives	53
4. Chauffage	54
5. Passages brusques de la congélation au réchauffement	58
6. Irradiations	59
7. Désintégration chimique des membranes cellulaires.	61
8. Cytolyse par l'eau	64
 III ^e Partie. — ESSAIS D'INTERPRÉTATION DES FAITS.	67
Notion de l'origine et de la nature des tumeurs en cause	67
Notion de spécificité	69
Synthèse des résultats cliniques	70
Plan de recherches de contrôle et d'expériences ultérieures (. Partie biochimique. . Partie clinique)	76
Essai sur l'avenir de l'immunisation anticancéreuse	80
 Observations personnelles	85
 Bibliographie.	93

AVANT-PROPOS

Ce nous est un agréable devoir, que d'adresser, en tête de ces pages, nos remerciements à tous ceux dont l'image est intimement mêlée au souvenir de nos études médicales.

M. le Professeur Vautrin guida nos premiers pas à l'Hôpital, il y a de cela dix ans, et fut toujours l'objet de notre affectueuse vénération ; en autorisant nos tentatives thérapeutiques sur quelques-uns de ses malades, pour lesquels les trésors de sa bonté sont inépuisables, il nous a donné une marque de confiance dont nous avons été profondément touché, et, en acceptant la présidence de notre thèse, une marque d'estime dont nous nous efforcerons constamment de nous rendre digne. En nous prenant, voici quatre ans, à son Laboratoire, dont nous gardons un souvenir d'entretiens à la fois pleins de charme et éminemment instructifs, en nous secondant de ses conseils, en nous achetant l'appareil broyeur de Latapie, sans lequel nous ne pouvions poursuivre nos recherches, M. le Professeur Hoche nous a permis de mettre en route ce travail. Aux maîtres de nos premières années d'Internat, M. le Doyen Spillmann, dont nous n'avons jamais abandonné le si vivant enseignement, et

M. le Professeur Etienne, qui sait allier aux hautes leçons de la clinique la plus paternelle bienveillance, à nos maîtres au cours de l'Externat, M. le Professeur Frœlich, à qui nous sommes redevables de leçons pratiques et sûres, et M. le Professeur agrégé J. Parisot, qui nous initia aux questions passionnantes de la tuberculose ; à M. le Professeur Simon, sous l'égide duquel nous sommes heureux de continuer maintenant l'étude des malades ; à M. le Professeur Fruhinsholz, dont le dévouement éclairé nous fut si précieux ; à M. le Professeur Michel, qui voulut bien nous confier une de ses cancéreuses ; à MM. les Professeurs agrégés Watrin et Cornil, qui nous font l'honneur d'être nos juges, après nous avoir donné, l'un et l'autre, tant de marques d'amitié ; à MM. les Professeurs agrégés Perrin, Barthélemy et Hamant, à qui nous devons tant à des titres divers ; bref, à tous nos maîtres qui ont bien voulu nous prêter leur appui, nous conduire de leurs conseils et de leur exemple, nous adressons l'expression de notre gratitude et de notre profond attachement.

Nous n'aurions garde d'oublier les liens, excellents toujours, affectueux souvent, qui nous unirent, au cours de ces dernières années, à nos camarades, Préparateurs, Chefs de Clinique, Internes, Externes, étudiants, dont beaucoup ont déjà essaimé loin de l'ombre tutélaire de l'« Alma Mater ».

Les questions de l'immunité dans les tumeurs malignes, qui étaient constamment à l'ordre du jour avant la guerre, méritent mieux que le linceul

dont on recouvre si souvent leurs restes : « Tout a été fait, et sans résultats ! » Eh bien, non ! En admettant même qu'il se soit glissé des erreurs dans certains des résultats positifs annoncés, il n'en subsiste pas moins, en faveur d'une immunité active possible, quelques faits encourageants ; et il s'en faut de beaucoup que tout ait été fait. Nous savons que nous n'avons pas rassemblé ici toute l'œuvre accomplie, même dans le compartiment restreint que nous avons délimité ; car, en matière de bibliographie des tumeurs, les documents innombrables, sont éparpillés dans toute la littérature, sans parler des comptes rendus d'essais négatifs, restés dans des cartons dont ils ne sortiront jamais. Mais qu'importe ! Quelqu'incomplète que soit la liste des travaux colligés par nous, quelques succincts que soient souvent ces travaux eux-mêmes, publiés, certains hâtivement, certains avec découragement, nous nous sommes efforcés de les classer et de dégager, de leur juxtaposition, des données logiques sur les possibilités de l'avenir. Lorsqu'en avril 1922, nous déposions, sous un premier pli cacheté à l'Académie des Sciences, l'essentiel des idées énoncées plus loin, nous espérions avoir, jusqu'au terme de notre scolarité, le temps de mener à bien la plupart des expériences dont nous entrevoyions le principe ; il n'en aura rien été : alors que toutes nos recherches bibliographiques concordaient pour confirmer les hypothèses auxquelles nous attachions le plus de prix, nos expériences personnelles piétinaient ; nous manquions de temps, au milieu du

souci sans cesse renaissant des examens et concours, car l'époque n'est plus où, les études étant simples et la vie facile, les jeunes pouvaient se jeter à corps perdu dans des recherches de laboratoire, peut-être stériles, sans la préoccupation d'un lendemain, toujours tant bien que mal assuré ; nous manquions de matériel à pied d'œuvre, qui nous eût évité tant de tâtonnements, d'expériences avortées, restées informes, dont nous ne tiendrons naturellement aucun compte. Aussi pourra-t-on, en définitive, nous reprocher d'apporter ici plus d'idées que de faits personnels. D'un tel reproche, nous n'aurions cure, si d'autres expérimentateurs pouvaient trouver quelque intérêt à ces idées, qui nous ont si souvent hanté.

INTRODUCTION

Les essais de traitement curatif des tumeurs malignes peuvent être classés en deux groupes :

D'une part ceux qui visent la destruction *passive* du tissu pathologique néoformé, sans demander à l'organisme atteint d'autre contribution qu'un banal travail de réparation ultérieure ;

D'autre part ceux qui, grâce à une stimulation appropriée des défenses naturelles, veulent susciter de la part de l'organisme lui-même un effort de destruction *active*.

Dans le premier groupe rentrent d'abord les agents chirurgicaux et physico-chimiques (électricité, chaleur et froid, applications chimiques locales, radiations, etc.), employés dans le but d'extirper ou de détruire directement la tumeur, puis tous ceux dont l'action s'effectuerait à distance, par un processus d'annihilation élective : à côté des agents physico-chimiques appliqués comme traitements généraux, parmi lesquels on cherche encore l'idéale « *Therapia sterilis magna* », se range sous cette rubrique la sérothérapie.

Le deuxième groupe comprend toutes les tentatives basées soit sur l'emploi d'antigènes préparés aux dépens de tumeurs (Immunisation* spécifique) ou jugés biologiquement équivalents (Immunisation paraspécifique), soit sur l'emploi d'antigènes quelconques. De ces derniers essais non spécifiques, comprenant, à côté des hétéro — ou auto-hémothérapies, toutes les protéinothérapies non spécifiques, nous ne parlerons point ici. Seuls les essais d'immunisation active spécifique et paraspécifique feront l'objet de cette étude, qui comprendra les parties suivantes :

I. — Conceptions sur les mécanismes possibles d'une Immunité.

II. — Tentatives d'Immunisation ; techniques et résultats.

III. — Essais d'interprétation des faits.

Il peut paraître suranné, à une époque où les agents de destruction passive tiennent une place prépondérante, de revenir à des considérations immunologiques qui paraissent à peu près généralement abandonnées. En réalité, elles sont plus que jamais à l'ordre du jour. S'il est évident que

* Dans le cours de ce travail, lorsque nous écrirons avec initiale majuscule, Immunisation ou Immunité, il faudra toujours sous entendre les adjectifs : « active et curative », et considérer qu'il s'agit uniquement du traitement des tumeurs malignes.

la question d'une immunité humorale ou même locale ne se pose point lorsqu'on voit un petit cancroïde sénile s'effacer sous l'influence des rayons X ou de la cryothérapie, par contre, il est bien des faits qui ne peuvent s'expliquer entièrement sans invoquer d'autre mécanisme qu'une simple destruction passive, élective et complète, du tissu néoplasique.

Voyons, par exemple, le cas signalé par Mme Laborde et J. Cluel : il s'agissait d'un volumineux chondro-sarcome thoracique, plusieurs fois réopéré, qui disparut complètement, y compris sa portion intrathoracique, après une application curiethérapique pourtant très incomplète, puisqu'elle n'avait porté que sur moitié à peine de la tumeur. Il se produisit une véritable fonte, accompagnée d'écoulement externe très abondant et de phénomènes toxiques alarmants. A propos de la relation de cette observation, plusieurs autres furent versées aux débats : Darier rappela que les adénopathies inguinales satellites de naevo-carcinomes du membre inférieur peuvent diminuer lorsqu'on électrolyse la tumeur primitive, et il rapporta la guérison de naevo-carcinomes cutanés multiples à la suite du traitement électrolytique d'une seule des tumeurs. Roussy fit part de deux observations du même ordre, un peu différentes par ce fait que les tumeurs non traitées avaient seulement diminué de volume d'une quantité très appréciable, avec tendance à la limitation de leurs contours.

Ces diverses observations cliniques s'accordent parfaitement avec certaines des constatations expérimentales de Chambers, Russ et Scott, qui, ayant provoqué chez des rats l'apparition d'un sarcome à chaque aisselle, purent voir disparaître les deux tumeurs après irradiation d'une seule, à condition que la dose de rayons X employée fut suffisante. L'hypothèse d'une immunisation générale de l'organisme sous l'influence des produits de destruction de cellules néoplasiques s'offre alors naturellement à l'esprit, et, plus récemment encore, Bard, puis Coste, à la Société Nationale de Médecine et des Sciences Médicales de Lyon, le 7 mai 1924, la soulevaient de façon générale. La cytolyse des cellules néoplasiques se révèle bien par le passage dans le sang, après les irradiations, par exemple, d'albumines et de leurs produits de désintégration chimique en quantité considérable ; pourquoi ne libérerait-elle pas aussi des substances en quelque sorte vaccinales ?

L'observation des régressions spontanées de tumeurs en pleine évolution maligne peut également fournir des indications favorables à l'existence d'une Immunité à substratum humoral. Gaylord, Clowes et Baeslack, puis Ménétrier et Clunet, entre autres expérimentateurs, ont observé, chez les rongeurs, des tumeurs qui, après un développement parfois considérable pendant des mois, régressaient totalement ; et les premiers de ces auteurs énoncèrent l'hypothèse d'une défense humorale. Woglom, sur 2.000 tumeurs spontanées

de la souris, abandonnées à leur évolution naturelle, releva et examina histologiquement 13 régressions et 3 arrêts de développement ; d'après ses conclusions, cette anomalie d'évolution ne serait imputable ni au stroma, ni au parenchyme tumoral, ni à une participation vasculaire ; contre l'hypothèse d'une immunité humorale s'inscrit le fait que, sur un même animal, une tumeur peut régresser tandis qu'une autre évolue rapidement ; mais on peut admettre qu'il n'y a, en cette éventualité, aucune intervention de l'Immunité, mais une confirmation de la théorie dite de l'athrepsie, formulée par Ehrlich, vérifiée à plusieurs reprises par Clunet, et d'après laquelle une tumeur en pleine croissance peut absorber dans l'organisme porteur toutes les substances nécessaires à la nutrition tumorale, privant ainsi de subsistance les tumeurs voisines et les condamnant à périr ; un organisme, en définitive, serait incapable d'entretenir plus d'une quantité maxima de tissu néoplasique.

En somme, certains faits d'observation pure peuvent militer en faveur d'une Immunité incidemment ou naturellement acquise.

PREMIERE PARTIE

CONCEPTIONS DES MÉCANISMES
POSSIBLES D'UNE IMMUNITÉ

Les méthodes d'immunisation active, sans cesse appliquées en ce qui concerne les maladies infectieuses, basent leurs succès sur l'emploi, d'une part des toxines bactériennes, exotoxines secrétées dans les milieux de culture, endotoxines restées incluses dans le protoplasme, d'autre part des corps bactériens eux-mêmes, virus bénins, atténués ou tués. Par analogie, en étudiant l'immunité active antitumorale, on se trouve amené à la décomposer, puisqu'elle peut être opposée :

1^o Soit à l'élément *figuré*, à savoir la cellule néoplasique, considérée comme parasitant l'organisme qu'elle envahit, abstraction faite ici, une fois pour toutes, des hypothèses sur la cause même de ce parasitisme ; ce sera une *Immunité cytolytique*, ou, selon l'expression usuelle, *cytotoxique* ;

2^o Soit aux éléments *non figurés*, aux diastases, qui permettent à cette cellule de tirer ses aliments

du milieu où elle végète ; ce sera une *immunité antidiastatique*.

La distinction entre une cellule et ses diastases correspond à une réalité, qui apparaît flagrante lorsqu'on observe une cellule après sa mort : elle devient alors la proie de ses propres diastases protéolytiques, amylolytiques, lipolytiques, etc. ; elle subit l'autolyse, suivant le terme créé par Jacoby (Nicolle, Dernby), et il est possible de suivre histologiquement et chimiquement sa décomposition, qui obéit aux lois des actions diastatiques et varie au gré de l'expérimentateur sous l'influence des modifications physico-chimiques du milieu (température, ions, etc.).

Immunité cytotoxique

On sait combien la question de la lyse cellulaire sous les influences humorales a soulevé de controverses ; l'ouvrage de Louis Bory en donne une vue d'ensemble, et nous ne pouvons qu'y renvoyer, sans aucune prétention à reprendre ici des discussions qui nous entraîneraient bien loin de notre sujet.

Il est établi par d'innombrables recherches, depuis les premiers travaux d'Abderhalden et de son école, jusqu'à ceux, tous récents, des auteurs japonais (Myagawa et ses collaborateurs), que, soit naturellement, soit à la suite d'immunisation artificielle, certaines humeurs ont la propriété de modifier et même de digérer électivement cer-

taines albumines cellulaires. Mais le seul problème que nous posons ici est le suivant : « Considérant dans un organisme un groupe donné de cellules N semblables entre elles, soit normales, soit pathologiques, vivant dans cet organisme sans marquer la moindre tendance à dépérir spontanément, pouvons-nous espérer provoquer dans le milieu interne (sérum sanguin) de cet organisme l'apparition de substances électivement destructrices (lysines ou cytotoxines) de ce groupe cellulaire ? »

Envisageons trois cas différents :

1^o *Les cellules N sont des bactéries* : si nous parvenons à vacciner l'organisme infecté, incapable normalement de se débarrasser des bactéries en cause, le succès thérapeutique pourra-t-il être imputable à l'apparition dans le sang de lysines bactériennes spécifiques ? Rien ne le prouve ; nous avons parcouru les ouvrages les plus autorisés et les plus complets sans parvenir à découvrir un seul fait établissant de façon indiscutable qu'il existe vis-à-vis d'une bactérie un sérum capable de la détruire. Au contraire, la relation des expériences réalisées par D'Hérelle sur la prétendue bactériolyse des vibrions cholériques, primitivement observée par Pfeiffer, ruine à sa base même le dogme de la bactériolyse humorale, telle qu'on la faisait intervenir dans l'immunité antibactérienne.

2^o *Les cellules N composent un tissu normal de*

l'organisme : on peut essayer, grâce à des injections répétées de bouillies de ce tissu, de provoquer l'apparition des lysines ou « cytotoxines » spécifiques. Pour vérifier si ce but est atteint, quatre méthodes peuvent être utilisées :

a) La réaction de déviation du complément, selon Bordet-Gengou, en prenant pour antigène la préparation « immunisante » ; mais cette épreuve indirecte, d'une valeur indiscutable au point de vue diagnostic, ne permet aucune conclusion sûre concernant la présence de substances défensives dans le sérum. Lorsqu'on constate, par exemple, que le sérum d'un animal, ayant reçu en injections des émulsions d'un de ses reins, fixe l'alexine en présence d'un tel antigène, on n'en peut pas conclure que ce sérum ait acquis un nouveau pouvoir auto-néphrotoxique ;

b) La mise en évidence d'un pouvoir précipitant du sérum vis-à-vis des préparations cellulaires considérées : cette réaction indirecte n'a, comme la précédente, de valeur que pour la solution des problèmes de diagnostic, et n'est point, à proprement parler, une réaction d'immunité ;

c) L'observation directe « in vitro » : méthode très délicate, exigeant l'emploi d'une platine chauffante, et une inlassable patience d'observation, méthode trompeuse parfois à cause des phénomènes autolytiques, elle n'a, en tous cas, jamais permis de constater une lyse des propres cellules du sujet en expérience, au contact de ses humeurs ;

d) L'observation clinique et anatomo-pathologique : ce doit être la pierre de touche, permettant de juger de la lyse d'un tissu ou d'un organe ; mais avec quelle prudence les faits cliniques ne doivent-ils pas être interprétés ! Pour nous en tenir strictement à notre précédent énoncé, nous devons négliger tout ce qui concerne les effets de l'administration de « sérums cytotoxiques » à des animaux neufs, chez lesquels ils entraînent des troubles complexes, dont un grand nombre au moins dûs à l'introduction parentérale d'albumines hétérogènes et à une banale action hémolytique. Mais l'injection à un animal d'émulsions de son propre rein ou de sa rate n'entraîne nullement la destruction du tissu correspondant laissé en place ; de même, en injectant à un cobaye ses propres spermatozoïdes, on ne modifie nullement sa spermatogénèse (Metchnikoff, De Leslie) ; il est vrai que les spermatozoïdes de l'animal ainsi traité ont été sensibilisés, et que, mis en présence de sérum frais, ils cessent rapidement d'être mobiles ; cependant, même dans ces conditions, ils ne sont pas lysés.

Parmi les phénomènes pathologiques interprétés comme résultant d'actions auto-organolytiques humorales, l'ophtalmie sympathique serait le plus caractéristique ; en réalité, le mécanisme n'en est point encore élucidé, et se prévaloir d'une hypothèse en faveur d'une théorie serait pour le moins une erreur de logique (Rømer, Santucci, Golowin).

En résumé, c'est en vain que l'on s'est attaché à asséoir une théorie de l'auto-cytolyse sérique; aucun des arguments produits en ce sens ne résiste à la critique.

3^o *Les cellules N sont celles d'une néoplasie* : quoique le cas ne diffère pas essentiellement du précédent, nous n'avons cependant pas le droit de nous en tenir à un raisonnement par analogie, concluant du tissu normal au tissu pathologiquement dévié. Pour étayer l'hypothèse d'une Immunité par carcinolyse, on peut recourir à ces mêmes méthodes, que nous venons d'énumérer.

Nous avons dit ce qu'il fallait penser des deux premières : un organisme peut être sensibilisé aux albumines tumorales, son sérum, mis en présence de tels antigènes, peut fixer le complément, peut les précipiter ou même les dédoubler « in vitro » (Epstein, Von Gambaroff), sans que ces réactions soient l'indice d'une défense; tout au plus témoignent-elles d'un contact préalable entre l'organisme et les albumines hétérogènes incriminées; encore cette valeur au seul point de vue du diagnostic est-elle très sujette à caution, d'après les nombreux travaux revus et complétés par Weinberg.

La recherche « in vitro » du pouvoir lytique du sérum sur les cellules néoplasiques, après essais d'immunisation, n'a donné à Michaelis et Fleischmann (cités par Bordet) que des résultats négatifs; il n'y a rien là qui doive étonner, car il en

a été finalement ainsi, même des procédés de diagnostic basés sur cette méthode : Freund et Kaminer, à leur suite Ranzi, Neuberg, avaient cru constater que les sérums d'individus atteints de tumeurs malignes n'avaient, contrairement aux sérums normaux, aucune action destructive, même partielle, sur les cellules néoplasiques ; mais leur opinion a été reconnue inexacte (Bordet, Herly).

Resterait donc la dernière sanction, à savoir l'arrêt de développement ou la régression, après Immunisation, d'une tumeur à évolution maligne : mais de tels faits — et nous verrons dans la deuxième partie s'il en est — n'ont en eux-mêmes aucune valeur d'analyse quant au mécanisme même de la victoire sur le néoplasme ; ils ne permettent des déductions en ce sens, que si l'on juxtapose patiemment les résultats cliniques et la nature des diverses préparations employées.

Pour l'instant donc, en attendant l'étude des faits cliniques, nous devons conclure qu'aucune considération n'est apte à faire sortir l'immunité cytotoxique du domaine de la pure utopie.

Immunité antidiastasique

L'hypothèse d'une Immunité antidiastasique est-elle plus plausible ? Nous avons entrepris de rassembler les travaux sur les antidiastases*,

* Expression commode que nous emploierons au lieu de « pouvoir antidiastasique », comme nous dirons « antitryptique » au lieu de « pouvoir antitryptique ».

depuis l'expérience primitive de Hammarsten (1887), quand l'ouvrage de Falque, élève de Launoy, a paru, et nous y renvoyons quiconque veut approfondir la question.

Notions sommaires sur les antidiastases

Les sérums normaux possèdent vis-à-vis de nombreuses actions diastasiques une action empêchante, constatable « in vitro », mesurable, modifiée par certaines influences pathologiques, parmi lesquelles les néoplasmes ; l'augmentation du pouvoir antitryptique du sérum, indiquée par Markus, puis Brieger et Trebing, s'observe ainsi environ dans 75 0/0 des cas de cancers chez l'homme, sur plus de 800 observations rassemblées par Falque dans la littérature. Le pouvoir empêchant vis-à-vis d'une diastase peut être ou renforcé, quand il est naturel, ou provoqué, grâce aux immunisations artificielles ; et Lambling, en 1919, pouvait écrire : « Toutes les diastases essayées jusqu'à présent se sont comportées comme des antigènes, c'est-à-dire que, injectées à un animal, elles ont fait apparaître dans le sérum de cet animal l'antidiastase correspondante. » Depuis lors, d'assez nombreux travaux, dont ceux de Bach et Engelhardt sur l'antilaccase, sont venus corroborer cette affirmation.

Les caractères des antidiastases sont :

1^o *Leur spécificité assez rigoureuse* : pour citer

quelques exemples, l'antidiastase rencontrée naturellement dans le sang d'un serpent n'est active que vis-à-vis du venin de cette espèce de serpents ou d'espèces voisines (S. Ledebt) ; l'antiprésure obtenue par injections à un animal d'une présure végétale n'agit pas à l'égard d'une présure animale ; l'antifibrinferment obtenu vis-à-vis du fibrinferment d'un sang donné est inactif ou très faible vis-à-vis du fibrinferment d'un sang d'autre espèce ; l'antiprotéase inhibitrice d'une protéase microbienne A ne manifestera pas son pouvoir à l'égard d'une protéase extraite d'un microbe B très différent, mais le manifestera, à des degrés variables, vis-à-vis des protéases de microbes A', A'', apparentés à A ; Falque a pu confirmer ou établir, par de telles recherches, des parentés microbiennes ;

2^o *Leur fugacité dans l'organisme* : c'est par jours que l'on compte l'acmé puis la disparition des pouvoirs antidiastatiques (Hedin, Falque), que des injections répétées de diastases seraient incapables de maintenir à leur taux maximum ;

3^o *Leur intensité d'action* : moins prononcée que celle des antitoxines opposables aux exotoxines bactériennes (diphthérique, tétanique), elle s'apparente plutôt à celle des antiendotoxines bactériennes. Du reste, diastases et toxines sont termes équivalents pour beaucoup de biochimistes.

Nous ne traiterons point ici de la nature des antidiastases ; mentionnons seulement qu'il faut écarter actuellement les opinions d'après lesquelles l'action empêchante résulterait banalement de modifications d'état physico-chimique (réaction, ions) du milieu, ou de la présence de produits de désintégration des albumines, ou d'acides gras non saturés du sérum : il s'agit bien d'une propriété spécifique, rattachée à un substratum soit lipoidique, soit, plus vraisemblablement, protéinique. Quant à son mécanisme d'action, tout se passe comme si une molécule de diastase était inactivée par combinaison avec une molécule de substance inhibitrice (Falque, Hussey et Northrop). Quoi qu'il en soit, contrairement aux propriétés agglutinantes et précipitantes, qui n'ont dans la résistance aux infections qu'un rôle très problématique, jugé nul par de nombreux auteurs, et semblent se réduire à des témoignages d'infection, le pouvoir antidiastatique, lui, analogue au pouvoir antitoxique, est une réaction de défense, thérapeutiquement utilisable : un bel exemple en est fourni par les applications expérimentales de l'immunisation antitryptique contre l'intoxication par la trypsine, la nécrose du pancréas et la résection pancréatique sans sutures (Ohno). Il est vrai que de tels succès thérapeutiques sont encore peu nombreux, les essais eux-mêmes étant rares ; mais combien probants sont leurs résultats si on les rapproche des innombrables expériences d'orga-

nolyse, dont aucune, en fin de compte, n'a abouti à une sanction pratique.

Mais, dira-t-on, l'absence de phénomènes certains d'auto-organolyse plaide contre l'existence possible d'antidiastases opposées aux diastases des cellules cancéreuses, étant donné qu'en injectant à un animal ses propres spermatozoïdes ou ses propres cellules rénales, on lui avait évidemment injecté les diastases renfermées dans ces cellules, et qu'il n'a pourtant pas réagi en s'opposant à la nutrition des cellules en question. Cette objection n'est qu'apparente, et pour deux raisons : tout d'abord, le résultat ne peut être identique si, au lieu de cellules intactes, on injecte une préparation, où l'on s'est efforcé de libérer les diastases endocellulaires, ou enzymes ; ensuite, en admettant même que les enzymes des tissus normaux, contrairement aux exodiastases, contrairement aux exotoxines et aux venins, contrairement aux endotoxines et aux endoprotéases microbiennes n'aient point leur contrepartie, ou qu'elles soient incapables de la trouver dans l'organisme même dont elles proviennent, nous n'aurons pas le droit de conclure encore qu'il doit en être de même pour les enzymes des tissus néoplasiques. Ces dernières, en effet, ont une individualité bien différenciée.

Toxines et diastases des tumeurs malignes

Dès 1827, Cruveilhier (cité par Mme Girard-Mangin) formulait un plan de recherches concer-

nant les « poisons cancéreux ». La thèse de Mme Girard-Mangin, qui, en 1909, mit au point la question, reflète les fluctuations parmi lesquelles passa l'opinion, tantôt en faveur de l'existence de ces éléments toxiques non figurés, tantôt radicalement opposée, suivant les techniques d'expérimentation. Mme Girard-Mangin entreprit, pour son compte, des travaux considérables, puisque c'est à 287 animaux, observés ensuite pendant six mois à deux ans, qu'elle injecta des extraits liquides, fraîchement préparés, de tumeurs ; alors que des extraits de tumeurs bénignes furent trouvés du même ordre de toxicité que ceux de tissus normaux, les extraits néoplasiques, dans les mêmes conditions, se montrèrent remarquablement toxiques ; sur 46 tumeurs, dont 27 humaines, 9 seulement se montrèrent atoxiques, et il s'agissait alors toujours de formes cliniquement squirrheuses ; dans les autres cas, la toxicité se révéla soit par la mort immédiate, soit par des troubles généraux plus ou moins marqués, jusqu'à la mort par cachexie ; le premier de ces symptômes est discutable, du fait que les injections étaient intraveineuses et ont pu, malgré les précautions observées, provoquer la mort par introduction ou production, dans le plasma sanguin, de flocculats (A. Lumière) ; il en est de même en ce qui concerne les expériences faites avec les exsudats cancéreux naturels, pleuraux et ascitiques, justement remarquables par leur teneur en albumine (Lévesque), et dont la

toxicité en injections intra-veineuses est rapprochée, par Mme Girard-Mangin, de celle de certains sérums ; du reste l'auteur remarquait l'impossibilité « d'établir un rapport entre l'injection sous-cutanée et les injections intraveineuses » ; enfin nous notons, en faveur de phénomènes simplement colloïdoclasiques, ce fait, retrouvé par A. Lumière dans ses expériences sur les autolysats tissulaires, qu'un exsudat très toxique perdait une grande partie de sa toxicité après quelques jours de conservation à la glacière. Mais les observations de cachexie lente échappent à cette critique ; et les relations constatées entre la richesse de la tumeur en cellules néoplasiques et la toxicité de ses extraits, entre l'atoxicité, même de tumeurs riches en cellules néoplasiques, et l'absence de récurrence post-opératoire, contribuent encore à établir l'existence des « poisons cancéreux ». Mme Girard-Mangin remarquait leur toxicité à doses parfois infiniment petites « ce qui est, disait-elle, un caractère des ferments* ».

Par ailleurs, la recherche des diastases protéolytiques des tumeurs malignes a été poursuivie avec succès. Petry (cité par Lambling), Yoshimoto, avaient observé qu'un tissu néoplasique s'autolyse plus rapidement que le tissu normal dont il dérive. D'après Albert Robin, c'est

* Lisons « diastases » ; c'est par un abus de langage que bien des auteurs établissent une regrettable synonymie entre deux termes dont l'un désigne des éléments non figurés et l'autre des organismes cellulaires.

en périphérie du néoplasme, dans des régions relativement saines, encore plus qu'en pleine masse néoplasique, que l'autolyse s'effectue avec le plus de rapidité. Et ce n'est pas seulement sur les albumines cancéreuses elles-mêmes, mais aussi sur une solution quelconque de peptone, que se manifeste l'action digestive, analogue à celle de l'érepsine par sa puissance de désintégration jusqu'au stade des acides aminés (Abderhalden et ses collaborateurs, Lœper et ses collaborateurs). Une diastase protéolytique a été retrouvée dans les urines et, surtout, le sang des cancéreux, parallèlement à une augmentation du taux sanguin des polypeptides (Ramond et Zizine) et des acides aminés (Lœper). Il est fréquent également de déceler, par analyses des urines et établissements des bilans, une exagération de la désassimilation protéique (Pierre Delbet, Desgrez, Guende et Caius), tout au moins dans les tumeurs à extension rapide et abstraction faite des cas d'hypoalimentation azotée (A. Robin). Il est à supposer que la diastase protéolytique des cellules cancéreuses peut diffuser et exercer une action générale, à certains stades au moins de l'évolution.

Quant à la recherche d'autres diastases, elle n'a pas jusqu'ici, que nous sachions, fourni de résultats ; en ce qui nous concerne, c'est en vain que nous avons tenté de mettre en évidence une amylase dans diverses de nos préparations.

Il serait prématuré d'établir, avant de nou-

velles recherches, une identité absolue entre les diastases et les « poisons » des tumeurs ; on ne peut que la soupçonner, en retrouvant, parmi les techniques de libération des endodiasstases, dont il sera traité plus loin, plusieurs des procédés d'extraction employés par Mme Girard-Mangin (passages à la presse, congélations, broyages au sable fin). Il n'en reste pas moins démontré qu'on peut isoler de la cellule néoplasique des éléments non figurés très actifs, ou par leur toxicité, ou par leur pouvoir diastasique. Et, en ce qui concerne ce dernier, les faits reconnus permettent de souscrire entièrement à ces lignes d'Abderhalden, citées par Lunckenbein, et extraites, croyons-nous, de la quatrième édition, que nous n'avons pas eue entre les mains, de son traité « Abwehrfermenten des Tierischen Organismus » : « Pour parvenir à utiliser le matériel nutritif qui leur est hétérogène et qui appartient à l'hôte, elles (les cellules cancéreuses) doivent elles aussi posséder des diastases. Sans ces diastases qui permettent aux cellules étrangères de se procurer des aliments assimilables aux dépens des substances cellulaires et humorales de leur hôte, il ne serait pas possible qu'une tumeur existât. » Et l'on peut ajouter : étant donné qu'il est des antidiastases antagonistes de toutes les diastases connues, le jour où l'organisme possédera les antidiastases spécifiques antagonistes des diastases des cellules néoplasiques, il s'opposera à la propagation et au développement de celles-ci.

Bref, tandis que les recherches sur la cytolyse ne laissent qu'incertitudes ou déceptions, celles qui concernent les antidiastases permettent d'entrevoir un principe de thérapeutique anticancéreuse.

DEUXIEME PARTIE

TECHNIQUE ET RÉSULTATS

A) Immunisation paraspécifique

1° A l'aide de préparations tissulaires.

Vu les analogies entre les cellules néoplasiques et les cellules embryonnaires, à défaut des premières, les expérimentateurs ont utilisé les secondes ; et, à titre préventif vis-à-vis des greffes cancéreuses ultérieures, il n'est guère de tentatives qui n'aient été faites, avec tous les tissus embryonnaires ou adultes, la rate en particulier, avec les bouillies tissulaires fraîches ou autolysées, chauffées ou non, finement ou grossièrement broyées (Cf. travail de Blumenthal en 1922 ; article de Roussy et Wolff ; et nos références bibliographiques : Apolant et Marks, Braunstein, Higuchi, G. Levin, Lewin et Meidner, Uffreduzzi, Schöne, Woglom). A titre curatif, le seul qui nous retienne, des tumeurs greffées ou spontanées, plus rares sont les essais.

Fichera inaugura les injections d'autolysats d'embryons : il broyait des fœtus de 2 à 6 mois, à raison d'un gramme pour 20 d'eau physiologique, additionnait de thymol, recouvrait de

toluol ou d'huile stérilisée et abandonnait 2 mois environ à 37°. Il filtrait sur papier avant l'injection, qui était pratiquée tantôt sous la peau, tantôt dans la tumeur à traiter ; cette dernière technique, d'ordre local, n'a pas à nous arrêter ici et fut, au reste, très vite abandonnée en raison des vives réactions générales produites et de l'absence d'effets thérapeutiques.

Weinberg, après documentation directe auprès de Fichera, appliqua la technique suivante : ayant recueilli soit la masse viscérale, soit exclusivement les tissus d'origine ectodermique du fœtus, il divisait les tissus en morceaux très fins, les plongeait dans 10 fois leur volume d'eau physiologique, additionnait de 5 à 10 grammes de thymol par litre du mélange, et laissait 2 à 3 semaines à l'étuve à 37°. Il pratiquait tous les deux jours une injection sous-cutanée de 1 à 2 cc. d'autolysat, dont la stérilité et l'atotoxicité avaient été préalablement éprouvées. Il fut observé sous l'influence de ce traitement, des améliorations légères, particulièrement au point de vue des sécrétions putrides de néoplasmes utérins et rectaux, jusqu'au tarissement absolu ou presque complet, avec relèvement du poids et de l'état général. Mais l'auteur lui-même se demande si l'action était dûe à l'autolysat ou au thymol dissous.

Pierre Delbet ne fut pas plus heureux en injectant à ses malades de la pulpe de fœtus humain de 3 ou 4 mois aseptiquement préparée.

Taylor traita un lot de rats sarcomateux par des injections de tissus divers, parmi lesquels du placenta et de l'utérus embryonnaires, qui ne fournirent pas de succès nets.

Il s'agissait évidemment là d'expériences aveugles, et leurs résultats n'ont pas été suffisants pour les maintenir à l'ordre du jour.

2° A l'aide de diastases digestives.

Par l'introduction dans l'organisme cancéreux de diastases digestives telles que pepsine, papaine et surtout trypsine, selon les premiers essais de Beard (cf. V. Leyden, V. Leyden et Bergell, Parla-vecchio, Ball, Walter et Thomas), on escomptait parfois une digestion élective de la tumeur; quant à l'immunité antidiastasique, la similitude entre certaines diastases des néoplasmes et les diastases digestives protéolytiques, l'augmentation fréquente chez les cancéreux du pouvoir antitryptique du sérum justifiaient amplement de tels essais. Néanmoins, les résultats pratiques furent tellement douteux que l'on crut nécessaire d'adjoindre au traitement général des applications locales, telles qu'injections au milieu des masses tumorales de trypsine brute ou additionnée de poudre de charbon, pour tenter d'obtenir une action lente et prolongée de digestion directe. Lœper, dans un cas de néoplasme gastrique, n'a obtenu par les injections intraveineuses de trypsine qu'une amélioration générale des symptômes anémiques et des troubles digestifs; Bainbridge,

avec l'amylopsine n'observa, lui aussi, qu'une amélioration générale.

Ces traitements sont sans action sur les tumeurs, et on peut affirmer que l'augmentation du pouvoir antitryptique du sérum, réaction très inconstante chez les cancéreux, inversement retrouvée dans les cas où des autolyses cellulaires très actives ont lieu dans l'organisme (nécrose phosphorée du foie, vastes brûlures, infections aiguës, néphrites aiguës, résorption de tissus vivants insérés sous les téguments, d'après Braunsstein et Kepinow, etc.), n'est pas efficace vis-à-vis du processus cancéreux lui-même. L'interpréter comme une réaction de défense vis-à-vis du cancer paraît singulièrement hasardeux.

B) Immunisation spécifique

Sous cette rubrique, rompant délibérément avec les habituels défilés chronologiques, nous nous efforcerons de donner, de toutes les expériences dont nous avons pu retrouver un compte rendu suffisamment précis, un classement personnel, calqué sur les grandes divisions de la Première Partie, et nous ne craignons pas pour cela de démembrer les travaux, souvent disparates, d'un même auteur.

Nous pouvons considérer comme tendant idéalement à l'Immunité cytotoxique les essais au cours desquels ont été utilisées des bouillies tumorales brutes, en liquide isotonique, soit fraîches, soit aussi peu modifiées que possible grâce à la

conservation par le froid. Nous en séparerons les tentatives d'Immunisation conduites avec des préparations acellulaires ou ne renfermant que des cellules plus ou moins désintégrées.

1^o *Emploi de bouillies cancéreuses brutes, vivantes.*

La première objection, qui surgit à l'énoncé de ce procédé, est, qu'en introduisant dans un organisme des cellules de la propre tumeur dont il est porteur ou d'une tumeur d'animal de même espèce, on ne doit raisonnablement aboutir qu'à réaliser une greffe cancéreuse supplémentaire, puisque la transplantation en série des tumeurs malignes chez l'animal est absolument démontrée ; chez l'homme, quelques faits ont établi qu'il en était également de même : Duroux cite un cas d'épithélioma professionnel digital sur une ulcération acnéique, chez un médecin soignant des femmes atteintes de néoplasme du col utérin ; il rapporte également les transplantations expérimentales de Hahn, de Von Bergmann, et du chirurgien anonyme dont Cornil communiqua les résultats à l'Académie de Médecine, le 23 juin 1891.

Il n'est donc pas étonnant que certains essais d'immunisation par cellules en quelque sorte vivantes aient provoqué des greffes. Pierre Delbet, Mocquot, Herrenschmidt et Mock en ont observé ; Lewin (1913) cite également quelques cas en Allemagne, d'après les publications de Blumenthal, Ranzi et V. Graff. On a pu incriminer

miner une insuffisance de broyage : il est certain, nous l'avons vérifié à plusieurs reprises, que l'appareil de Latapie, patiemment manié, donne une bouillie dans laquelle les éléments cellulaires sont méconnaissables ; on ne peut cependant prétendre, ni désagréger tous les amas cellulaires, ni, *a fortiori*, détruire les cellules ; nous envisagerons ultérieurement les procédés de dislocation mécanique des cellules elles-mêmes, et, pour l'instant, nous ne considérons que ceux destinés à fournir une émulsion facilement injectable, sans plus.

D'ailleurs, dans des cas rigoureusement sélectionnés, les greffes constituent un épouvantail bien chimérique ; ainsi chez notre premier malade, qui avait, outre ses symptômes viscéraux, les téguments farcis d'innombrables nodules de sarcomatose cutanée, évoluant malgré l'ablation de la tumeur majeure, le risque de provoquer un nouveau nodule cutané était manifestement négligeable. Chez notre deuxième malade, dans la région des injections, volontairement toutes pratiquées au même endroit, existait à l'autopsie, soit trois mois et demi après la première injection, un nodule plus petit qu'une tête d'épingle en verre, très mobile sous la peau et sur les plans profonds, constitué par une masse très serrée, comme étouffée, et nécrosée en son centre, de cellules épithéliomateuses ; réellement, une telle greffe facile à enlever sous la plus bénigne anesthésie locale, si elle avait manifesté la moindre

velléité de croître, n'avait aucune gravité, comparativement aux affections l'une et l'autre mortelles, dont était atteint le malade.

Bref, à condition de s'en tenir aux cas désespérés, on pourrait passer outre au risque insignifiant et lointain des greffes et poursuivre les essais d'Immunisation si quelques résultats encourageants pointaient. Hélas ! Il n'en est rien, et si, à titre préventif des greffes expérimentales chez l'animal, une greffe benigne (Ehrlich) ou manquée (Stickler, Lewin, etc.) a paru de quelque efficacité, d'ailleurs encore contestée (Bullock et Rohdenburg, Nather), les effets au point de vue curatif sont bien plus aléatoires. Pourtant, Von Dungern avait observé en ce sens des faits très intéressants : ayant voulu greffer à des lapins porteurs de tumeurs sarcomateuses un sarcome du lièvre, aisément transplantable sur lapin vierge, il constata que non seulement la greffe était négative, mais que les lapins préalablement sarcomateux guérissaient de leur tumeur, bientôt fondue en un abcès stérile où prédominaient les macrophages.

Quant aux applications chez l'homme, Risley prépara, aux dépens de tumeurs, qu'il conservait vingt-quatre heures à la glacière, pour enlever plus facilement les portions grasses et fibreuses, des émulsions en sérum physiologique, qu'il se contentait de tamiser à la gaze et de conserver ensuite dans la glace jusqu'à emploi : sur 12 malades, injectés avec du matériel de tumeur étran-

gère, il enregistra 12 échecs ; bien plus, il observa des accidents septiques, dûs sans doute à des contaminations accidentelles des émulsions, et des effets fâcheux sous l'aspect de véritables coups de fouet à la croissance des tumeurs ; c'est d'ailleurs le seul auteur, parmi tous ceux dont nous relatons les essais, qui ait noté cette action stimulante, et il est vraisemblable qu'elle se rattachait aux accidents septiques ; — sur deux femmes atteintes de carcinome mammaire, qu'il traita par leur propre tumeur émulsionnée, Risley eut un échec complet et un échec relatif, en ce sens qu'en ce dernier cas la masse adhérente sus-claviculaire qu'on n'avait pu enlever chirurgicalement, n'avait ni augmenté, ni diminué au bout de 5 mois, et qu'on ne trouvait pas alors de récive.

Delbet, Mocquot, Herrenschmidt et Mock injectèrent sous la peau, à dix opérées de néoplasme mammaire et à un opéré de tumeur testiculaire, de la bouillie de leur propre tumeur, confectionnée avec l'appareil de Latapie aussitôt après l'opération, et utilisée immédiatement, en une fois (jusqu'à 140 cmc). Les résultats furent ou incertains, l'opération chirurgicale par elle seule ayant pu donner une guérison, au moins momentanée, ou parfaitement nuls, dans le cas d'extirpation incomplète.

Nous avons expérimenté une légère variante en conservant le matériel à la glacière et en répétant les injections, mais nos efforts sont restés

tout aussi vains que ceux de nos devanciers.
(Observations N^o 1 et N^o 2).

2^o *Emploi de préparations acellulaires ou de bouillies cancéreuses désintégrées.*

a) Produits de désintégration spontanée « in vivo » de tumeurs en place.

Nous analysons en tête de ces pages quelques observations montrant comment la destruction artificielle massive de tumeurs en place orientait vers les hypothèses d'Immunisation générale. Mais, dans leur évolution spontanée, bien des tumeurs volumineuses, insuffisamment irriguées, en leur centre, subissent une nécrobiose partielle aboutissant à la fonte cellulaire avec formation de pseudo-kystes. La résorption de leur contenu est prouvée cliniquement, et s'accompagne de phénomènes généraux parfois graves, mais nullement d'effets immunisants salutaires. Bowen a vérifié que la nécrose, par oblitération artérielle, d'une tumeur, chez un animal affligé de néoplasmes multiples, n'influeait en rien l'évolution des voisines. Il ne semble donc pas qu'il faille espérer en ce sens une thérapeutique d'Immunisation.

b) Exsudats séreux naturels.

Certains exsudats, survenus au cours de l'évolution naturelle des tumeurs sont utilisables, suivant la méthode de traitement des pleurésies séro-fibrineuses, à laquelle Gilbert a attaché son nom.

Lewin a fait en ce sens les essais les plus importants, à l'exemple d'Hodenpyl, qui avait injecté à une malade son propre liquide d'ascite dûe à des métastases d'épithélioma du sein.

En 1909, Lewin traita par ce procédé, au service de Klemperer, une femme de 43 ans, qui avait été opérée de cancer du sein gauche 3 mois avant son entrée à ce service, et se présentait avec une récurrence locale à marche rapide et une carcinomatose péritonéale s'accompagnant d'ascite ; Lewin estimait alors à 4 semaines au maximum la survie possible. A part une tentative, très vite abandonnée, de traitement par l'atoxyl, il institua uniquement des ponctions suivies de réinjection immédiate sous la peau abdominale, sans retirer l'aiguille, de 10 cmc. de liquide ascitique. Ce traitement fut poursuivi pendant 10 mois. Or, un an après son entrée, la malade n'avait plus d'ascite ; on percevait des masses dures dans l'abdomen et à la surface du foie. Cinq mois plus tard, elle avait recommencé peu à peu à sortir, à se lever tout le jour, à reprendre du poids ; elle n'éprouvait aucune douleur ; son aspect général n'avait plus rien de commun avec ce qu'il était au début, et elle se trouvait tellement bien rétablie que, malgré la persistance des masses abdominales, on dut, sur son insistance, la laisser rentrer chez elle ; elle n'y vécut que 15 mois, sans être revenue se faire traiter, et la cause de la mort resta ignorée.

Depuis lors, le même auteur eut l'occasion de

renouveler des tentatives analogues et utilisa également du liquide de pleurésie cancéreuse ; il ne publia malheureusement pas le détail de ses échecs ; d'autre part, le cas heureux, qu'il relata en 1919, est moins démonstratif que le précédent : il s'agissait d'une femme de 44 ans, ayant subi l'ablation du sein et des ganglions axillaires au début de l'hiver 1915-1916, pour un épithélioma histologiquement reconnu. En 1917, survenaient des nodules de récurrence dans la cicatrice et une métastase oculaire ; des applications radiothérapiques furent alors pratiquées, jusqu'en février 1919 sur l'œil, avec un succès très net, jusqu'en décembre 1918 sur les nodules cutanés, dont quelques-uns seulement disparurent ; mais elles n'empêchèrent point l'apparition de métastases abdominales et d'ascite pendant le cours de l'année 1918 ; en janvier 1919, une ponction donnait issue à 3 litres de liquide. En mai 1919, fut faite la première ponction suivie de réinjection immédiate, sous la peau abdominale, sans aucune suite fâcheuse ; dès lors, du 23 juin 1919 à novembre 1919, avec seulement un mois d'interruption en août, des injections analogues furent poursuivies à raison de 2 à 3 par semaine. A partir de juillet, le liquide injecté fut prélevé dans une provision de 3 litres et demi, provenant de ponction évacuatrice. Parallèlement, la radiothérapie était reprise sur les masses de récurrence locale et, contrairement aux médiocres résultats précédents, elle agissait désormais rapidement.

Lors de la deuxième ponction évacuatrice, en juillet, on avait perçu plusieurs masses abdominales de la taille d'un poing d'adulte. Or, en novembre, quand L. présenta la malade, il ne subsistait ni ascite, ni tumeurs abdominales, ni récidives thoraciques, dont les emplacements étaient seulement signalés par des taches pigmentées ; il persistait un peu d'exophtalmie avec amaurose complète à droite. Appétit et état général étaient bons.

Si l'on argue de l'emploi des rayons et de la lenteur d'évolution du néoplasme, on peut considérer l'observation comme non probante. En réalité, il est manifeste que, même si une part du succès revient à la radiothérapie, celle-ci n'a commencé à être efficace qu'à partir du moment où on lui a associé les injections ; d'autre part, le néoplasme, à tendance évolutive primitivement lente et restreinte, envahissait ensuite avec rapidité et eut conduit très rapidement à une issue fatale en toutes autres circonstances.

Quoique jamais, et intentionnellement, les exsudats réinjectés n'aient été débarrassés, par filtration ou centrifugation, des cellules qu'ils pouvaient contenir, aucune greffe ne s'est produite, à notre connaissance.

Risley, traitant une femme, atteinte d'épithélioma ovarien avec ascite, par des réinjections hebdomadaires, pendant 6 mois, de son propre liquide ascitique, eut, par contre, un échec complet. La même absence de résultats fut la conclu-

sion des tentatives d'Ill et Miningham ; mais ces auteurs injectaient du liquide ascitique stérilisé (?) et pratiquaient une seule injection de 500 cc.

c) Liquides acellulaires séparées de bouillies cancéreuses non désintégrées.

Von Leyden et Blumenthal, ayant traité un chien atteint de cancer spontané du rectum par des injections de sérosité recueillie après trituration et expression d'un cancer rectal fraîchement enlevé à un autre chien, obtinrent une régression très rapide et essayèrent bientôt l'application à l'homme : sur leurs trois cas, deux furent radicalement négatifs ; le troisième, un néoplasme utérin, observé pendant 10 mois, sembla marquer un temps d'arrêt, avec diminution marquée des douleurs et légère amélioration générale. Mais les avantages obtenus durent être bien minimes et fugaces, puisque Blumenthal, dans ses tentatives ultérieures, eut recours aux autolysats.

Coca broyait les tumeurs humaines, enlevées chirurgicalement, dans un poids égal d'eau physiologique, centrifugeait 3 minutes à grande vitesse et décantait ; à 10 cc. du liquide, il ajoutait, 6 heures avant l'emploi, soit 1 cc. de phénol à 5 0/0, soit du toluol qu'il chassait ensuite par évaporation à 38°. La seule préparation additionnée de toluol se montra inactive ; les autres, appliquées à 13 cas d'épithélioma, semblent, malgré le peu de durée des observations (8 mois

au plus) avoir eu quelque influence heureuse sur l'état général (2 fois), ou sur les nodules néoplasiques (4 rétrocessions), ou sur la tendance aux récidives (après 3 extirpations incomplètes). Coca pratiquait une injection massive, correspondant jusqu'à 20 ou 25 gr. de tissu néoplasique ; rarement il répétait au bout de 3 semaines ; le seul inconvénient observé fut l'apparition de quelques collections stériles.

Risley reprit les expériences, avec quelques variantes : il laissait d'abord la tumeur, prélevée sur le malade à traiter ou sur un autre malade, vingt-quatre heures à la glacière, puis la broyait à raison de 5 gr. pour 10 d'eau physiologique, filtrait au papier et conservait en fiole dans la glace ; ses 6 malades ne retirèrent du traitement aucun bénéfice.

**d) Bouillies cancéreuses artificiellement désintégrées
« in vitro » avec ou sans élimination des résidus
cellulaires.**

Schématiquement, la désintégration cellulaire d'une bouillie tissulaire peut être produite par les moyens suivants :

1^o Mécaniquement, grâce à des pressions considérables, ou bien par des broyages très fins, entrecoupés au besoin de dessiccation ;

2^o Par autolyse, qui atteint son summum d'activité aux environs de 37^o, mais se manifeste déjà, lente et très peu intense, aux basses températures ;

3^o Par hétéro-digestion au moyen de ferments digestifs banaux ;

4^o Par chauffage plus ou moins ménagé ;

5^o Par brusques passages de la congélation au réchauffement ;

6^o Par irradiations ;

7^o Par agents chimiques, antiseptiques, modificateurs des membranes cellulaires ;

8^o Par cytololyse en milieu hypotonique, type : eau distillée.

Après de tels traitements, la cellule aura perdu ses propriétés vitales, son pouvoir de greffe ultérieure, sa faculté respiratoire aussi, semblent indiquer quelques recherches. Il ne subsistera de la cellule qu'un cadavre dans lequel nous pouvons distinguer d'une part les constituants chimiques, d'autre part les éléments actifs non figurés, les diastases. Alors que les émulsions de cellules vivantes se sont jusqu'ici révélées incapables de conférer une immunité cytotoxique, on ne conçoit pas que les constituants chimiques, protéines, en particulier, de la cellule cancéreuse, puissent avoir un rôle dans l'immunité possible ; c'est pourquoi nous n'avons pas séparé dans ce chapitre les cas où les résidus cellulaires avaient été strictement éliminés de la portion liquide injectable.

1^o *Désintégration mécanique :*

La première endodiastase, ou enzyme qui ait été isolée, la zymase de levure, de Buchner, le

fut en soumettant les cellules à des broyages très fins au contact de sable et de terre d'infusoires, puis à des pressions de plusieurs centaines d'atmosphères. Nous ferons du reste, à plusieurs reprises, dans la suite, le rapprochement entre la zymase, type classique des enzymes, et les diastases de la cellule cancéreuse, les procédés d'extraction de la première inspirant les techniques de désintégration des bouillies tumorales.

L. Bertrand eut recours à la désintégration mécanique : il broyait grossièrement la tumeur prélevée, puis séchait dans le vide sulfurique, pesait, broyait finement au mortier d'agate ou au broyeur de Borrel en diluant la poudre dans 100 fois son poids de sérum physiologique, centrifugeait quelques tours pour éliminer les débris conjonctifs et conservait à la glacière, de préférence en ampoules. Sa première observation porta sur une femme qui commençait à présenter des nodules de récurrence locale d'un cancer du sein extirpé 5 mois auparavant ; elle reçut d'abord, sans résultats, des injections associées de diastase glycolytique et de préparation obtenue aux dépens d'un cancer mammaire d'une autre malade (quelques dixièmes de cc. pour débiter). Perdue de vue 2 mois, elle revint avec d'exubérantes végétations néoplasiques en chou-fleur ; la reprise des injections de matériel néoplasique, associée aux pansements d'eau salée, amena alors un début d'affaissement ; mais la malade, ayant à nouveau quitté l'hôpital pendant un mois,

revint, après avoir perdu tout le bénéfice acquis antérieurement ; il y avait alors 7 mois que les nodules évoluaient ; ils étaient très nombreux et entravaient les mouvements du bras. Le traitement fut alors repris plus hardiment, avec des doses de 1 et 2 cc., et, dès la troisième semaine, les mouvements redevinrent plus libres, les nodules récents s'effacèrent ; vers la dixième semaine, la rétrocession s'accéléra et prit l'allure d'une véritable « fonte cellulaire », qui aboutit, au bout du troisième mois, à la guérison. Celle-ci se maintenait 11 mois plus tard, quand la malade fut présentée à la Conférence Internationale pour l'étude du cancer. A cette époque, L. Bertrand traitait une autre femme, chez laquelle la diminution de volume de la tumeur était déjà manifeste ; il avait essayé également sa méthode contre un cancer prostatique, sans amélioration tout d'abord, le malade ayant été ensuite perdu de vue.

2^o Autolyse.

Nous avons déjà parlé de la rapidité d'autolyse des cellules cancéreuses. Elle constitue manifestement, d'après Russell et Bullock, un procédé d'amoindrissement de leur vitalité : autolysé à 37° pendant 4 heures seulement, un carcinome du rat, qui donnait habituellement 100 0/0 de greffes positives à croissance rapide, ne provoquera plus, une fois transplanté sur animal neuf, que des tumeurs à développement lent ; au bout

de 8 heures d'autolyse, la greffe ne sera positive que dans 25 0/0 des cas ; encore ne donnera-t-elle lieu qu'à de petits nodules ; au bout de 12 heures enfin, toute possibilité de transplantation aura disparu.

D'après Blumenthal et Lewin, Jensen, puis Ehrlich seraient les premiers, en 1902, à avoir traité des tumeurs des animaux par leurs autolysats ; et leurs premiers résultats, quoiqu'inconstants, furent le point de départ de nombreuses recherches.

Fichera, broyant des sarcomes du rat dans de l'eau physiologique, mettant à l'autolyse pendant 2 à 4 mois, puis pratiquant tous les 10 jours une injection de ce matériel à des rats porteurs de tumeurs, observa de 51 à 56 0/0 de guérisons. Il appliqua ces données à la thérapeutique humaine, mais n'obtint pas de succès avérés. Weinberg, ayant repris ponctuellement les tentatives, comme nous l'avons vu pour les autolysats embryonnaires, ne conclut à aucune supériorité des autolysats tumoraux.

Lewin expérimenta à son tour sur trois variétés de sarcomes du rat (G, T et sarcome S de Jensen), en préparant les autolysats sous une nappe de toluol. Les autolysats de 2 mois ne donnèrent, sur 21 essais, que 3 disparitions totales ; chaque fois, il s'agissait d'Immunisation rigoureusement spécifique par autolysats de tumeurs de la même variété que la tumeur traitée. Avec des autolysats plus jeunes (1 à 3 jours), les succès furent bien

plus nombreux : soit, sur 46 cas, 14 diminutions notables et 9 disparitions totales. Revoyant les protocoles d'expériences, que l'auteur n'avait pas examinés à ce point de vue, nous avons constaté que, sur ces 9 derniers cas, 7 fois le traitement avait été rigoureusement spécifique (5 cas de tumeur G, 1 de T, 1 de S) et 2 fois seulement il s'agissait de tumeurs S traitées par autolysats de G. Les exemples de régression partielle sont moins probants quant à la spécificité rigoureuse, qui est cependant en cause dans 8 cas, dont 5 appartenant à la tumeur G la plus curable (5 disparitions et 9 régressions sur 21 cas) ; l'auteur n'attache d'ailleurs aux régressions partielles qu'une valeur relative, étant donnée qu'elle est spontanément possible, quoiqu'exceptionnelle avec les tumeurs déjà volumineuses.

Une expérience mérite d'être soulignée quant à la décroissance du pouvoir curatif avec l'âge des autolysats : un même autolysat de tumeur G, utilisé alors qu'il n'est âgé que de 24 heures, donne 2 disparitions totales ; âgé de 48 heures : 1 disparition, 1 régression (du volume d'un œuf de pigeon à celui d'une noisette) ; âgé de 3 jours : deux diminutions de volume (de celui d'un œuf de pigeon à celui d'un haricot).

Un cas humain, publié par Lewin, concerne une femme de 46 ans, présentant, deux ans et demi après ablation du sein gauche, des noyaux de récidence locale, et des métastases nombreuses (sein droit, avec adénopathie du volume d'une

cerise ; colonne vertébrale ; fémur ; sacrum). Cinq injections de 10 cmc. d'autolysat de carcinome auraient amené la disparition des tumeurs du sein droit ; mais, comme l'auteur associa à cette tentative un traitement par le sélénium et un traitement ioduré, justifié par la positivité de la séro-réaction à la syphilis, qu'il ne donne pas les détails de préparation de ses autolysats, et qu'il ne fait pas mention du sort des métastases osseuses, l'observation n'est pas probante.

Bosch, après broyage de tumeurs, principalement mammaires, à l'appareil de Latapie, et dilution du tissu néoplasique dans 30 fois son poids d'eau physiologique, laissait autolyser 3 jours sous toluol, filtrait sur ouate avant emploi et utilisait le liquide laiteux ainsi obtenu en injections intraveineuses (1 à 10 et même 20 cc.). Plus de 200 injections, pratiquées à 4 ou 7 jours d'intervalles, sur 30 malades différents, sans autres incidents que des réactions fébriles, ne furent suivies d'aucune guérison. Deux améliorations, bien vagues, sont notées : en particulier l'apparition, dans un cancer de la grande lèvre, d'un abcès stérile renfermant une bouillie brunâtre de désintégration cellulaire. La récurrence, dans un cas opéré, se produisit rapidement, malgré le traitement ; par contre, dans trois autres, elle manquait, quand B. publia ses résultats, malheureusement encore trop peu éloignés.

3^o *Hétéro-digestion par diastases digestives.*

L'emploi en injections locales, dans les gros néoplasmes, de diastases digestives, a prouvé qu'elles avaient sur ces tissus une action intense. Récemment encore, Payr, à l'aide de pepsine en solution iodée bicarbonatée isotonique, injectée souvent, à doses graduellement progressives, a pu provoquer la disparition totale d'un sarcome du rhino-pharynx, l'amélioration d'une récidive de carcinome mammaire, avec œdème qui céda au traitement, enfin la fonte d'un lympho-sarcome du cou, précédemment rebelle à la radiothérapie profonde et au radium ; dans ce dernier cas, la guérison locale n'empêcha pas la mort, par évolution d'une métastase cérébrale.

Les préparations obtenues par digestion « in vitro » des cellules cancéreuses n'ont pas été utilisées, à notre connaissance ; mais cette méthode de désintégration a été appliquée aux microbes (pneumocoque : Jobling et Strouss ; bacille de Koch : Fernbach et Rullier) soit bruts, soit préalablement traités par des dissolvants des lipoides de leurs membranes (Dukes, Douglas). Nous avons tenté, comme test comparatif, la libération de la zymase par digestion de levure fraîche lavée : la digestion pepsino-chlorhydrique ne nous a donné que des résultats négatifs ; par contre, la digestion par la trypsine en milieu alcalin libérait une faible quantité de zymase, qui, mise après filtration en présence d'une solution glucosée, produisait de l'alcool décelable par

la méthode colorimétrique de G. Bertrand et Thomas, alors que les essais témoins avec les produits de digestion de levure préalablement bouillie n'en produisaient point.

Quant aux essais thérapeutiques que nous avons entrepris (Observation N° 1) avec les produits de digestion de la tumeur même de l'individu atteint, nous avons décidé de n'en point faire état, malgré d'intéressants effets analgésiques consécutifs aux injections, imputables aussi bien à la présence, dans les préparations, de diastases digestives restées intactes, ou de l'éther ajouté en faible quantité dans un but de stérilisation ; nous utilisons en effet des diastases digestives du commerce, dont nous avons vérifié qualitativement seulement, et non quantitativement, le pouvoir, et nous ignorions jusqu'à quel point les filtrats injectés pouvaient renfermer de résidus de digestion du tissu néoplasique. Nous ne donnons ces indications qu'à titre de documents montrant la nécessité de vérifications biochimiques constantes, si l'on veut réellement savoir ce que l'on fait, et nous laissons le chapitre ouvert.

4° Chauffage au-dessus de 38°.

Tout récemment, Loeb et Drake reprenaient des expériences de Jensen et leurs propres travaux sur l'atténuation par chauffage de la virulence des tumeurs greffables de la souris, et ils parvenaient à réaliser tous les intermédiaires entre

la virulence fixe de certaines souches et la non-virulence. Les applications cliniques de cette atténuation de malignité par la chaleur, depuis longtemps connue, quoique moins rigoureusement étudiée, n'ont pas attendu les recherches de ces auteurs.

Simultanément, Caan et Rovsing utilisèrent des préparations chauffées ; le premier, après avoir réduit en bouillie la propre tumeur du malade, la portait à 60° et la réinjectait à doses croissantes jusqu'à 10 et même 100 cc. par fractions de 20 cc. ; sur vingt essais, un seul indice favorable fut fourni par la disparition d'un nodule de récidence survenu après amputation du sein. Le second broyait dans l'appareil de Latapie stérilisé au lysol, ajoutait sérum physiologique et solution phénolée à 0,5 0/0, émulsionnait pendant un quart d'heure par agitation intense à l'aide d'une machine électrique, mettait en fioles à la glacière pendant 2 à 3 jours, criblait grossièrement et chauffait une heure à 56° avant l'injection. Il traita, au moyen de ces émulsions chauffées, trois sarcomes humains, et annonça, en 1910, trois guérisons cliniques datant respectivement de 5, 9 et 16 mois ; cette dernière était particulièrement frappante : un énorme ostéo-sarcome tibial, ayant évolué très rapidement et nécessité une amputation le 2 mars 1909, récidivait et gagnait les ganglions inguinaux, obligeant dès le 23 avril à une nouvelle exérèse, manifestement incomplète, l'extirpation des pro-

pagations inguinales n'ayant même pas été essayée. Pour qui connaît le terrible pronostic de ce genre d'affection, la guérison clinique apparente obtenue à l'aide de 18 injections, de 1 à 5 cc. (du 12 mai au 20 juin 1909) et se maintenant 16 mois plus tard, tient réellement du prodige.

Lunckenbein publia sur la méthode de Rovsing une série d'articles enthousiastes. Le premier, avant Bosch, il osa employer la voie intraveineuse : il broyait les tumeurs à l'aide d'une vulgaire machine culinaire à hacher, agitait mécaniquement la bouillie pendant 1 à 2 heures, laissait 3 jours à la glacière, chauffait une heure à 56°, filtrait, chauffait à nouveau une heure à 56° et conservait en tubes scellés ; au cas où se produisait un trouble, après un certain temps de conservation, un léger réchauffement du liquide ou une centrifugation l'éliminaient. Les injections à doses croissantes jusqu'à 20 et 25 cc., tous les 3 ou 4 jours, provoquaient une vive réaction fébrile à début très rapide, durant 10 à 15 heures ; un décès survenu après une injection chez un malade très affaibli lui paraît imputable. Après la réaction, les effets salutaires commençaient en règle générale immédiatement par une amélioration locale (diminution de l'infiltration tumorale et de la fixité ; régression des ganglions, puis du néoplasme lui-même ; abolition telle de la douleur, que la morphine, souvent à peine efficace auparavant, devenait inutile), et par une reprise générale, comme si l'organisme entraît

tout à coup dans une phase de désintoxication. En mai 1914, L. réussissait 40 cas différents, contrôlés par plusieurs spectateurs médecins, et, malgré l'absence de détails cliniques très fournis et, surtout, de contrôles histologiques, il est impossible de n'en pas relater ici quelques-uns : le ramollissement, la mobilisation de tumeurs gastriques palpables, auparavant dures et fixées, la régression de certaines adénopathies, l'arrêt des hémorragies dues aux néoplasmes utérins ou du tube digestif, l'effet analgésique, tout cela peut être mis sur le compte d'une vulgaire atténuation des phénomènes inflammatoires surajoutés, atténuation pouvant survenir à la suite des vives réactions, d'ordre protéinothérapique, consécutives aux injections. La régression d'une sténose œsophagienne serrée, d'une obstruction, en imminence d'intervention chirurgicale, par cancer du rectum, sont déjà faits moins faciles à ranger sous cette banale interprétation. Mais il subsiste, toutes réserves faites, deux constatations indéniables en faveur d'une immunisation : 1^o la fonte, en 9 semaines, d'un cancer pharyngé de la grosseur du poing, qui immobilisait la langue et entraînait un trismus très serré, ces deux symptômes ayant disparu en même temps que la tumeur elle-même ; 2^o la disparition, en 15 jours, d'un sarcome fémoral pour lequel l'amputation était envisagée.

Par contre, Pinkuss, quelques années plus tôt, avait traité vainement, sans même pouvoir pré-

venir les récurrences, trois cas de carcinomes inopérables, par des bouillies, chauffées à plusieurs reprises à 55°, de leurs tumeurs ou de tumeurs analogues.

5° Passages brusques de la congélation au réchauffement.

Tel est le procédé que nous avons empiriquement appliqué à deux de nos cas (observation 4 et 5), dont une fois avec combinaison de ce procédé et de la cytolyse par l'eau distillée. Nos résultats ont été négatifs.

Nous inspirant de la publication de Zivy et des méthodes de fabrication de certains vaccins, antigonococciques par exemple, nous espérons trouver, dans les passages brusques de la congélation au réchauffement, un procédé permettant au moins de stériliser, sans aucune altération des diastases, les préparations obtenues en partant de tumeurs secondairement infectées : ayant broyé aseptiquement à l'appareil de Latapie un néoplasme rectal ulcéré, enlevé le 24 mars 1923, nous avons réparti la bouillie en tubes d'aluminium, scellés ensuite au collodion. La contamination microbienne de la bouillie avait été vérifiée par ensemencements sur bouillon. Les tubes, conservés entre temps à la glacière, furent alors soumis à la congélation par un séjour de 30 à 35 minutes dans de la neige carbonique tassée⁶ renouvelée, si besoin était, au cours de la manipulation ; puis ils furent réchauffés jusqu'à 20°

environ par immersion dans de l'eau à 37°, remplacée au fur et à mesure de son refroidissement. Quoiqu'ayant subi ce traitement jusqu'à 6 reprises, à plusieurs jours d'intervalle, aucun des tubes ne fut trouvé stérile.

6° *Irradiations.*

Etant donné la sensibilité des cellules néoplasiques aux rayons X et au rayonnement du radium, et certains phénomènes généraux, déjà commentés, consécutifs aux destructions tumorales massives « in vivo » sous l'action de ces agents, il était tout indiqué d'appliquer ceux-ci à la désintégration « in vitro » des bouillies destinées aux essais d'Immunisation.

A la suite des premières expériences de Coutamin établissant le rôle préventif, vis-à-vis des greffes cancéreuses chez la souris, d'injections de carcinome glandulaire irradié « in vivo » ou mieux encore « in vitro », puis de Wedd, Morson et Russ, sur le même sujet, trois auteurs anglais, Chambers, Russ et Scott entreprirent de déterminer les conditions exactes de cette immunisation et reconnurent, pour deux variétés de sarcome du rat, son début précocé et sa durée de plusieurs mois. Ils constatèrent aussi, avec un des sarcomes à croissance lente, un effet curatif : sur 32 tumeurs arrivées à la huitième semaine de leur évolution et traitées par des injections de bouillie longuement irradiée, cinq seulement — au lieu de la moitié dans la série témoin —

poursuivaient leur progression. L'adjonction d'un antiseptique faible (flavine), la dessiccation, altèrent les propriétés immunisantes ; il y a enfin léger avantage à injecter une quantité relativement élevée des préparations obtenues et à ne pas pousser à l'excès l'irradiation de ces dernières.

Chambers, Russ et Kellock appliquèrent aussitôt à la thérapeutique humaine ces précieuses données : aussitôt en possession d'un néoplasme extirpé, ils le broyaient sans addition de sérum et soumettaient la bouillie, en couches minces, à une dose de rayons X double de celle nécessaire, pour enlever tout pouvoir proliférant aux cellules du sarcome du rat de Jensen. La préparation était ensuite injectée à l'opéré lui-même, sous la peau abdominale. Sur 30 cas annoncés, dont 12 seulement publiés, les résultats les meilleurs concernent des cancers du sein, opérés sans ablation ganglionnaire, et restés exempts de récurrence, respectivement dix et douze mois après l'intervention ; il faut avouer que l'encouragement est mince.

Du reste Roussy, qui a fait de son côté quelques essais, loin de se montrer optimiste, accuse des résultats « entièrement négatifs », tant en employant les rayons X que ceux du radium : ainsi chez un jeune homme, porteur de multiples myélocytomes, R. fixa pendant quarante-huit heures dans une des tumeurs une aiguille radifère ; l'injection sous-cutanée de l'émulsion de cette tumeur, aussitôt après ablation du radium, amena

une disparition très rapide et durable de vives douleurs articulaires, mais les tumeurs ne régressèrent pas.

7^o Désintégration chimique des membranes cellulaires.

Lœper, Farroy et Tonnet, pour étudier les diastases protéolytiques, faisaient un extrait glycéринé des tumeurs séchées dans le vide, précipitaient par l'alcool et reprenaient le précipité par l'eau ; de tels extraits n'avaient qu'un pouvoir protéolytique inférieur à celui du sérum sanguin, même normal. D'autres procédés chimiques, inspirés de ceux qui permettent l'extraction des protéases microbiennes (Falque) et de la zymase de levure, peuvent être mis en œuvre (procédés à l'acétone ou à l'alcool-éther).

Giglion, escomptant évidemment les modifications des membranes cellulaires et, en particulier, de leurs constituants lipoïdiques sous l'influence des anesthésiques, a imaginé un procédé moins offensant, qui rappelle la classique expérience de sudation du fragment de foie, laissant peu à peu suinter ses endodiasatases, son amylase en particulier, en atmosphère saturée de vapeurs chloroformiques : il soumit de la levure pressée, séchée et rendue friable, aux vapeurs de chloroforme, ou d'éther, ou d'huile essentielle (essence d'eucalyptus par exemple), ou de camphre, et vit la levure s'humidifier, brunir et former bientôt une masse pâteuse, puis fluide, dont la filtration

sépara un liquide clair, très riche en zymase.

Blanc, pour l'extraction des protéases microbiennes, Turro pour celle des diastases amylo- et protéolytique de divers tissus et cellules (leucocytes, muscles, cerveau, pancréas, foie, corps thyroïde, rein) ont également mis à profit les propriétés du chloroforme ; et Maignon, pour préparer ses diastases tissulaires qu'il étudie cliniquement depuis plusieurs années, emploie une technique de macération chloroformique suivie de multiples purifications par précipitations et dialyse.

Les tissus néoplasiques n'ont pas été systématiquement traitées par ces diverses techniques dans le but d'obtenir des préparations Immunisantes. Blumenthal cependant fit intervenir le chloroforme dans certaines de ses préparations : c'est ainsi qu'en 1912 il expérimentait sur un sarcome à cellules fusiformes du rat, tumeur très virulente, atteignant jusqu'à 50 gr. sur des animaux de 150 gr., ne régressant jamais spontanément une fois qu'elle avait le volume d'un œuf de pigeon ; il broyait le tissu néoplasique finement dans 3 à 5 fois son volume d'eau chloroformée saturée, ajoutait encore dix gouttes de chloroforme par 100 cc. du produit, et mettait trois jours à 39°, en prenant soin d'agiter fortement une à deux fois par jour ; puis il conservait à la glacière et injectait sous la peau du flanc, du côté opposé à la tumeur, 8 à 9 cc., soit du liquide surnageant ne renfermant que quelques

flocons en suspension, soit de la bouillie des couches inférieures. Ses conclusions se résument en ceci : les autolysats de date récente amènent, dans 75 0/0 des cas au moins, la disparition de la tumeur ou sa régression à moitié environ du volume primitif, sans tendance à reprise de croissance ultérieure (sauf une exception) ; la disparition, quand elle a lieu rapidement par nécrose puriforme, peut amener la mort de l'animal ; les tumeurs dures sont souvent rebelles à l'amélioration ; la bouillie inférieure des préparations est considérablement plus active que les couches liquides ; enfin, une semaine à la glacière suffit à inactiver le matériel ; cette dernière observation, quant à la difficulté de conservation du pouvoir immunisant, est à rapprocher de celle de Turro constatant la rapide inactivation des diastases tissulaires (4 ou 5 jours) conservées, même en poudres desséchées.

Delbet et ses collaborateurs firent à une femme opérée, incomplètement en apparence, de néoplasme utérin, deux injections, aux cinquième et dixième jours, de 10 cc. d'un autolysat, traité par le chloroforme, de sa propre tumeur ; le fait qu'il n'y avait pas trace de récurrence 4 mois après et que le poids avait augmenté de 3 kilos n'est pas démonstratif.

Nous avons essayé de combiner la sudation chloroformique à l'autolyse et nous avons fait construire des boîtes de verre agencées de telle sorte que, sans s'exposer aucunement aux conta-

minations, il était possible de retirer les fragments de tumeurs du sérum dans lequel ils s'autolysaient, pour les soumettre immédiatement à l'action des vapeurs anesthésiques, mais la sudation n'a jamais fourni de liquide en quantité appréciable ; nous en avons conclu qu'il fallait ou bien dessécher les tissus avant de faire agir sur eux les vapeurs, ou bien recourir à une simple macération chloroformique.

8° *Cytolyse par l'eau.*

Tel est le procédé idéalement simple, si simple qu'on s'étonne qu'il n'ait pas été découvert avant tous les autres, appliqué par Lebedeff à l'extraction de la zymase : il mettait macérer 12 heures à la température ordinaire, dans 2 à 5 fois son poids d'eau, de la levure de brasserie lavée et pressée à 50 atmosphères pour la débarrasser d'une partie de son eau ; après quoi il suffisait de filtrer sur papier pour recueillir un suc plus actif encore que celui obtenu à tant de frais par Buchner. Kayser a montré que la macération à 4° était la plus favorable, Beijerinck et Van Hent, qu'il était nécessaire de diviser finement les amas cellulaires pour obtenir la meilleure extraction.

N'était-il pas indiqué d'appliquer un procédé de désintégration si simple aux bouillies de tumeurs ? Nous le fîmes en dilacérant la tumeur au bistouri (observation N° 1) ou en la broyant (observations N° 3 et N° 5) au broyeur de Latapie, en présence d'une plus ou moins grande

quantité d'eau distillée ; il est vrai que la désintégration fut parachevée dans un cas (N^o 5) par congélations et réchauffements brusques. Quoiqu'il en soit, les résultats thérapeutiques furent nuls, dans les deux cas (N^o 1 et N^o 5) où ils auraient pu avoir quelque valeur.

TROISIEME PARTIE

ESSAIS D'INTERPRÉTATION
DES FAITS

Jusqu'ici, nous nous sommes astreints, quelque fastidieuse que put paraître cette besogne, à assembler et à classer les documents. Le classement lui-même que nous avons réalisé nous permettra maintenant une vue d'ensemble plus facile et plus claire.

*Notion de l'origine et de la nature des tumeurs
en cause.*

De même que les diverses tumeurs malignes diffèrent foncièrement entre elles par leur structure, leur évolution, leur sensibilité aux thérapeutiques locales, de même elles doivent se comporter très diversement au point de vue de l'immunité. Aussi pourra-t-on s'étonner que, considérant jusqu'ici les tumeurs en général, nous n'ayons point divisé notre étude d'après les classifications anatomopathologiques. On se rendra compte maintenant qu'une telle division eut été prématurée,

dans l'état actuel des recherches sur l'immunité, et eut entraîné la formation de chapitres trop nombreux pour des faits trop rares. Et puisque c'est en regard même de la malignité que se juge en définitive une immunité qui ne se mesure, ni même ne se prouve « *in vitro* », mais s'évalue cliniquement, nous étions justifiés à ressusciter la vieille entité « le cancer », quitte à la démembrer maintenant quelque peu.

Les tumeurs de souche animale, artificiellement transplantées sur animaux sains, se révèlent de prime abord comme d'une malignité bien moindre et d'une curabilité bien plus aisée que les tumeurs spontanées ; elles restent bien plus longtemps au stade d'affection purement locale, et susceptibles en conséquence de régression spontanée, même après une longue période de développement. Sur elles, les essais d'Immunisation (Jensen, Fichera, Lewin, Chambers, Russ et Scott, Blumenthal), comme du reste toutes les tentatives thérapeutiques en général, ont donné les résultats les plus brillants, trouvant évidemment un terrain tout prêt à se défendre vigoureusement pour peu qu'il y fût incité.

Il faut donc se garder d'espoirs trop enthousiastes, en imaginant qu'il suffit de transposer en thérapeutique humaine les données acquises par ce genre d'expérimentation. Ces données peuvent tout au plus fournir des directives générales. Seules les tumeurs spontanées de l'animal, et surtout des gros animaux comme le chien

(Blumenthal), chez lequel epitheliomas rectaux et surtout mammaires ne sont point rares, pourraient offrir un juste terme de comparaison avec les tumeurs humaines.

Quant à la nature conjonctive ou épithéliale de la néoplasie, Rovsing y attachait une importance extrême, disant avoir l'impression que les méthodes d'Immunisation seraient inefficaces vis-à-vis des tumeurs épithéliales. L'absence fréquente d'examens histologiques dans les observations relatées ne permet pas de conclusions absolument certaines.; il semble pourtant que l'opinion de Rovsing soit inexacte, témoins certains cas, de L. Bertrand, de Lewin, de Lunckenbein.

Notion de spécificité

Les tentatives d'immunisation paraspécifique n'ont abouti en définitive qu'à des échecs. Par contre, il ne semble pas indispensable que le sujet soit traité avec sa propre tumeur. Il est évident que la tumeur-vaccin si l'on peut dire, doit être non seulement prise sur un individu de même espèce, mais encore choisie analogue à la tumeur à traiter, et si l'on se reporte, en la circonstance, aux travaux de Lewin, en particulier sur les tumeurs des rongeurs, il s'en dégage cette conclusion nette, trouvée d'accord avec les résultats de la clinique humaine, que, si l'on veut se placer dans les conditions les plus favorables, il faut observer les lois de la plus rigoureuse spécificité ;

le prélèvement du matériel immunisant sur le malade lui-même constitue donc le procédé idéal, et on ne pourra affirmer l'échec d'une technique d'Immunisation qu'après s'être placé dans cette condition optima. Nous retrouvons là une notion, banale en bactériologie et en biologie générale.

Synthèse des résultats cliniques

A priori, c'est en vain que nous avons cherché des indices en faveur de la possibilité d'une Immunité par carcinolyse ; pratiquement, l'emploi de bouillies cancéreuses brutes vivantes n'en a pas fourni davantage ; et nous nous croyons en droit d'affirmer qu'un organisme est tout aussi incapable de fabriquer des substances cytotoxiques vis-à-vis de ses propres cellules devenues cancéreuses que vis-à-vis de ses cellules normales.

Par ailleurs, nous constatons que les preuves sont fournies de l'existence d'antidiastases spécifiques, opposables aux diastases jusqu'ici connues ; que toute cellule renferme des diastases, grâce auxquelles s'assure sa nutrition, et que l'on peut isoler artificiellement de son protoplasme ; que la cellule cancéreuse possédait des diastases, manifestement plus actives que celles des cellules normales. Bref, tout portait à croire que l'organisme, même s'il était incapable de fabriquer des antidiastases opposables aux enzymes de ses propres tissus, pourrait en fabriquer, qui fussent opposables aux enzymes de son cancer, somme

toute à lui étranger. Ici, quelques succès thérapeutiques paraissent corroborer la théorie ; pour nous en tenir aux cas de clinique humaine, nous avons rassemblé les résultats en un court tableau, où nous marquons du signe 0 les résultats pratiquement négatifs, du signe + ceux qui ont été, inconstamment, mais indubitablement, positifs, et d'un ? les expériences insuffisantes, non entreprises encore ou inachevées.

<i>Préparations employées</i>	<i>Résultats</i>
A. Produits de désintégration spontanée de tumeurs en place	0
B. Exsudats séreux naturels	+
C. Liquides acellulaires séparés de bouillies cancéreuses non désintégrées	0
D. Préparations désintégrées « <i>in vitro</i> » par :	
1. Procédés mécaniques	+
2. Autolyse	0
3. Hétéro-digestion	?
4. Chauffage à 60°	0
à 56°, 2 h. au maximum	+
5. Congélation et réchauffement	?
6. Irradiations	0
7. Procédés chimiques	?
8. Cytolyse par l'eau	?

En réalité, les points d'interrogation sont encore trop peu nombreux dans ce tableau d'attente, qui n'a d'autre prétention que de donner un aperçu commode d'une situation provisoire. Resterait à le compléter par une troisième colonne, où nous mettrions, en regard des résultats, la teneur des préparations employées en diastases

actives et libres. Pour l'instant, contentons-nous de présomptions.

*Résultats négatifs avec des préparations présumées
dépourvues de diastases ou pauvres en diastases*

Les *produits de désintégration des tumeurs* « *in vivo* » occupent topographiquement les zones centrales des masses néoplasiques ; or, d'après A. Robin, l'activité diastasique décelée par la mesure chimique de l'autolyse, diminue à mesure qu'on s'éloigne de la périphérie des tumeurs, jusqu'à être infime dans les zones nécrotiques centrales. Et, de même que les greffes ne réussissent pas avec les portions centrales, spontanément autolysées, des tumeurs, de même, selon les recherches de Blumenthal sur le sarcome à cellules fusiformes du rat, les préparations Immunisantes actives ne sont obtenues qu'en partant des portions périphériques, non ramollies, riches en cellules vivantes, des tumeurs.

La concordance est parfaite : les produits de nécrobiose, qui n'immunisent pas, sont certainement très pauvres en diastases.

Quand on considère l'adhérence intime qui peut unir une endodiasbase, comme la zymase, au protoplasme, et les moyens mécaniques très puissants, ou chimiques, spécialement appropriés, nécessaires pour la vaincre, on ne peut guère espérer recueillir grande quantité d'enzymes libres dans un simple liquide séparé d'une bouillie cancéreuse

non désintégrée. En regard du 0 des résultats, il semble donc rationnel d'inscrire : teneur en enzymes = 0.

Les *autolysats* s'apparentent étroitement aux produits de nécrobiose : pratiquement, une diastase mise dans des conditions de milieu favorables à son action, ne manifestera son activité que pendant un temps limité, sur une quantité limitée de substances chimiques transformables ; ainsi, dans l'autolyse, les enzymes appelées à fonctionner contre les constituants de la cellule, usent peu à peu leur pouvoir diastasique, jusqu'à sa disparition totale, selon toute vraisemblance, dans les autolysats anciens. S'il y a libération d'enzymes, comme on l'observe dans les vieilles cultures microbiennes (Falque), ce ne peut être qu'au début de l'autolyse ; encore la libération ne pourra-t-elle être que partielle. Il semble du reste que les endodiaslases microbiennes ne constituent pas à ce point de vue un terme exact de comparaison, car elles sont certainement peu adhérentes aux corps microbiens et diffusent assez facilement dans le milieu, où on les trouve après centrifugation, même lorsque les cultures sont encore jeunes. Ajoutons que l'autolyse, par crainte des putréfactions, a été le plus souvent effectuée en présence d'antiseptiques dont certains, à concentration élevée, ont pu être préjudiciables aux enzymes libérées.

Rapprochons de ces considérations les faits cliniques : aucun fait positif chez l'homme, le cas

de Lewin étant par trop discutable ; les expériences sur l'animal (Lewin) montrent que plus un autolysat est âgé, moins il possède de pouvoir Immunisant. Il est permis de dire que tout se passe comme si les autolysats jeunes, renfermant des diastases actives, pouvaient procurer à l'animal une Immunité contre sa tumeur, relativement peu maligne, comme si, plus âgés et devenus très pauvres en diastases actives, ils n'avaient plus ce pouvoir qu'à un degré minime, et comme si, chez l'homme, leur pouvoir Immunisant, trop faible en comparaison de la malignité extrême des tumeurs, passait inaperçu.

A priori, les *produits d'hétéro-digestion des tumeurs* ne doivent point être préférables, car l'incubation plus ou moins longue à l'étuve aura fait entrer en action les enzymes, en même temps que les diastases digestives surajoutées, et le cas doit se ramener sensiblement à celui des autolysats.

Lambling cite les températures de 60-70° comme limites de résistances des diastases, en général. Ici encore l'absence probable de diastases actives dans les *préparations chauffées à 60°* (Caan) se met en regard de l'absence d'Immunisation, alors que les préparations chauffées peu de temps à 56° ont donné des succès thérapeutiques.

*Résultats positifs avec des préparations présumées
contenant des diastases*

Lewin attribue le succès, dans sa belle observation de 1919, à la présence dans l'*exsudat ascitique* de « diastases de la tumeur elle-même » ; il ne précise pas les raisons de cette impression, cependant précieuse à enregistrer. Mais la présence de diastases protéolytiques dans de tels exsudats a été mise en évidence par Bosch ; il est vraisemblable qu'elle n'y est ni constante, ni toujours quantitativement identique, et seules des recherches systématiques pourraient montrer si ces variations correspondent à celles du pouvoir d'Immunisation.

Dans les préparations de L. Bertrand, réalisées suivant une *technique de désintégration mécanique* proche de celle de Buchner, il y a tout lieu de croire qu'il existait des enzymes actives. Rien ne s'oppose non plus à ce qu'il s'en soit trouvé dans les produits, traités par *chauffage* à 56° de Rovsing et de Lunckenbein ; le phénol très dilué, employé par Rovsing, ne supprime pas leur action.

Mais pour interpréter sûrement les résultats positifs inconstamment obtenus, et pour espérer les reproduire sans marcher au hasard, une double série de recherches serait nécessaire.

Plan de recherches de contrôle et d'expériences ultérieures.

A) Partie biochimique.

Nous eussions voulu instituer des recherches biochimiques en série dont le schéma, calqué sur les expériences de Lœper et de ses collaborateurs eut été le suivant : partir de tumeurs minutieusement lavées, pour éliminer l'hémoglobine, particulièrement gênante lors de la formoltitration des acides aminés en présence de phénolphtaléine ; traiter les fragments, par exemple plusieurs fragments d'une même tumeur, par les diverses techniques à étudier et à comparer entre elles ; séparer par filtration ou centrifugation la partie liquide des produits de désintégration (ou exsudats naturels) ; la mettre en présence d'une solution donnée de substances transformables, peptone par exemple, dans des conditions de milieu, de température et de temps, comparables d'une expérience à l'autre ; doser les produits de transformation, par exemple les acides aminés par formoltitration. Ces expériences, en montrant dans quelles conditions on eût obtenu les liquides les plus actifs, n'eussent renseigné que partiellement, en laissant peut-être dans l'ombre des actions diastasiques inconnues ; et puis elles n'eussent point tenu compte des cas où, en utilisant, en clinique, les préparations non débarrassées de leurs débris cellulaires, on injecte avec ces débris des enzymes retenues près d'eux par adsorption physique, quoique libérées et aptes

peut-être à l'Immunisation. Et pourtant, dans des expériences de contrôle « in vitro » on est obligé d'éliminer ces résidus, susceptibles de renfermer des endodiasases encore non libérées et de fausser par autolyse les résultats.

D'autre part, s'imposent des essais destinés à résoudre les problèmes de conservation des préparations jusqu'à la date d'emploi, parfois éloignée, lorsqu'on attend par exemple l'apparition d'une récurrence. Pour conserver intacte leur action diastasique, doivent-elles être maintenues liquides ou desséchées, avec ou sans élimination des débris cellulaires, en tubes scellés ou en flacons bouchés à l'ouate, à la glacière ou strictement dans la glace fondante, à une température légèrement inférieure à 0° ou à des températures très basses, qui seules peut-être permettraient la très longue conservation parfois nécessaire ? La fragilité à la conservation des enzymes néoplasiques comme des enzymes tissulaires, aurait-elle plus qu'un rapport d'analogie avec la fragilité du pouvoir Immunisant, constatée par Blumenthal dans ses recherches expérimentales ? Autant de questions qui restent sans réponse, en attendant des expériences biochimiques suivies, analogues à celle dont nous donnions un peu plus haut le schéma, mais avec cette différence que l'on pourrait ici utiliser des préparations dont les débris cellulaires ne seraient pas éliminés.

Alors seulement, on pourra affirmer ou nier la relation entre le pouvoir Immunisant et la teneur

en enzymes libres actives de la préparation injectée, et on osera aborder certains mystères, tel que celui, encore impénétrable, de ces apparences d'Immunité consécutive à des irradiations de tumeurs « in vivo », alors que les expériences « in vitro » restent négatives.

Il sera également possible de déterminer les conditions physico-chimiques les plus favorables à la protéolyse, de chercher à l'exalter par certaines modifications de milieu, telles qu'adjonction de thorium X (Aversenq et Maurin) pour obtenir des préparations plus actives, et, partant, peut-être, plus immunisantes.

Toutes ces recherches devraient viser principalement les préparations obtenues par les procédés électifs de désintégration cellulaire fine, tuant la cellule et la disloquant jusque dans son intimité, mais avec assez de délicatesse pour ménager au maximum les enzymes : procédés mécaniques très poussés, procédés chimiques basés sur l'emploi des anesthésiques, macérations aqueuses, peut-être enfin réfrigérations et réchauffements brusques, si l'expérience les montre aptes à la libération des enzymes ; telles sont les techniques de choix qui nous paraissent mériter d'être approfondies.

B) *Partie clinique.*

Parallèlement aux contrôles biochimiques, il serait nécessaire de combler les lacunes des faits

cliniques, situées justement en regard des procédés de désintégration fine, que nous venons de rappeler. Ce ne pourrait être que l'œuvre d'un lent labeur ; car les résultats incontestables ne sont fournis que par les tumeurs spontanées animales ou humaines ; et, parmi ces dernières, seules sont justiciables de pareils essais, celles qui sont manifestement réfractaires aux thérapeutiques actuelles, dont on n'aurait pas le droit autrement, de les priver. Avec le déchet considérable des observations incomplètes pour raisons diverses, un tel travail clinique, valable seulement s'il porte sur des périodes de plusieurs années, ne peut être mené à bien d'une seule haleine ni sans nombreuses collaborations.

Concernant la posologie, nous recueillons déjà dans les faits publiés quelques renseignements, indiquant que les doses peuvent, sans inconvénient, et doivent être fortes, en utilisant la méthode des doses croissantes. Mais c'est principalement la répétition fréquente, et sur une longue durée, des injections, qui sera de mise ; dans tous les cas positifs (Bertrand, Lewin, Rovsing, Lunckenbein), nous la retrouvons. Il est manifeste qu'il ne se produit jamais d'emblée, dès les premières injections, une action vaccinnante, mais que l'Immunité, quand elle s'établit, procède lentement, péniblement. Ce détail souligne l'importance de la parfaite conservation à longue échéance de la préparation spécifique pour chaque malade.

La voie d'introduction jusqu'ici presque exclusivement utilisée a été la voie hypodermique ; nous ne faisons que mentionner la voie digestive, utilisée, d'après Roussy et Wolff, par Seeligmann, et grâce à laquelle Maignon obtient, de ses diastases tissulaires, les mêmes effets qu'en injections. Mais la voie veineuse, par laquelle Stickler injectait impunément au chien des cellules tumorales, mérite des essais plus systématiques que ceux de Bosch et de Lunckenbein. Qu'il nous suffise de citer en sa faveur cette phrase de Bordet, commentant les travaux de Besredka : « Tandis que l'injection sous-cutanée convient particulièrement à l'obtention des antitoxines neutralisant les toxines diffusibles (tétanique, diphtérique, etc.), le meilleur procédé pour faire apparaître les anti-endotoxines est l'injection intraveineuse ! »

Essai sur l'avenir de l'immunisation anticancéreuse

Pour conclure, l'hypothèse d'une Immunité antidiastatique n'est en contradiction flagrante avec aucun des faits connus ; elle s'accorde, au contraire, avec un très grand nombre d'entre eux et il sera possible de vérifier ultérieurement sa valeur, en juxtaposant contrôles chimiques et essais cliniques, dont les grandes lignes peuvent être dès maintenant ébauchées.

Le petit nombre actuel des résultats positifs ne doit pas faire augurer défavorablement de l'avenir, car avec des techniques bien réglées

minutieusement appuyées sur des expériences logiques, les succès pourraient être plus constants, compte tenu des déficiences individuelles et des cas parvenus aux limites de l'épuisement. Voyons, au contraire, dans les résultats positifs indéniables, de précieux encouragements à persévérer !

Mais la qualité même des quelques résultats positifs est douteuse et c'est là, pensons-nous, le point noir. Nous l'avons dit : les antidiastases provoquées expérimentalement ne se maintiennent présentes dans le sérum que de façon éphémère ; et les réinoculations ultérieures sont impuissantes à les y faire réapparaître. N'est-il pas à craindre qu'il en soit de même pour les antidiastases que nous supposons capables de conférer une immunité anticancéreuse ? Pour abattre, s'il en était besoin, les enthousiasmes, qui ne sont plus guère de mise en ce qui concerne la thérapeutique des tumeurs malignes, rappelons quelques déceptions de la radiothérapie : la malade de Mme Laborde et J. Cluel, quatre mois après l'étonnante cure curiethérapique, portait déjà une récurrence ; un malade de Juge, de Vernejoul et Astier, totalement libéré par la radiothérapie d'un énorme sarcome thoracique, récidivait 8 mois à peine plus tard ; les séminomes testiculaires sont coutumiers de nombreux faits analogues.

Mais ne serait-ce pas un progrès considérable que de posséder, ne fût-ce que pour les cas très

avancés, une méthode d'Immunisation capable de donner des rémissions de ce genre ? Ne pourrait-on espérer modifier par elle les tumeurs rapidement envahissantes; en les aiguillant vers ces types de squirrhés, comme tous les cliniciens en connaissent ou en ont vu, qui mettent des années à évoluer, sans troubles généraux, souvent même sans douleurs, et qui n'empêchent pas le malade d'atteindre parfois l'extrême vieillesse ?

Et puis, même si la cause de l'Immunisation (active) doit, en fin de compte sombrer, il reste la possibilité d'appliquer à l'immunisation passive les notions que nous avons coordonnées ici : car elle aussi a poursuivi le mirage de la cytolyse et ne s'est jamais orientée délibérément dans la voie de l'immunité antidiastatique. Depuis les premiers travaux de Richet et Héricourt, tous les expérimentateurs s'ingéniaient à faire supporter à l'animal destiné à fournir son sérum des émulsions aussi fraîches, aussi « virulentes », aussi variées que possible ; c'est dire combien on se préoccupait peu de la présence d'enzymes libres dans les produits injectés. Vidal, au cours de ses expériences sur le chien, avait, il est vrai, classé les diverses préparations employées suivant leur aptitude à provoquer l'apparition dans le sérum d'anticorps décelables par déviation du complément ; mais le classement serait certainement à refaire en ce qui concerne l'apparition d'antidiastases sériques, dont le pouvoir « in

vitro » pourrait peut-être se vérifier aussi nettement que celui des antiprotéases microbiennes. Les voies d'administration des antigènes à l'animal (de préférence, vraisemblablement, la voie veineuse), l'époque de prélèvement des sérums ou mieux des plasma (Hussey et Northrop) au moment du pouvoir antidiastatique maximum, leur mode de conservation (probablement en tubes scellés, d'après Falque) seraient autant de problèmes à envisager sous ce jour nouveau, que créerait la recherche constante d'une immunité antidiastatique bien définie.

Enfin, à côté des immunisations active et passive, il n'est pas jusqu'à l'immunisation mixte qui ne puisse elle aussi être entrevue ; car Vidal avait constaté que pour réduire au minimum le nombre d'injections nécessaire à l'apparition d'anticorps sériques chez les chiens en expérience, la technique de choix consistait à injecter une émulsion de cellules cancéreuses laissées au contact avec un sérum anti approprié, préalablement préparé. L'idée vaut d'être enregistrée.

Parmi les espoirs, comme parmi les objections, l'expérience seule fera la part du vrai. Par notre modeste effort personnel, et au milieu de bien des tâtonnements stériles, nous lui avons tracé ici des voies que nous ne croyons pas chimériques ; puissent-elles conduire les autres ou nous-mêmes vers un but qui seul importe !

OBSERVATIONS PERSONNELLES

OBSERVATION n° 1. (Service de M. le Professeur Spillmann).

L. Jules, forgeron, 48 ans ; marié depuis 23 ans ; père de deux enfants. Pas d'antécédents alcooliques, ni bacillaires, ni syphilitiques. Vers juillet 1921, ressent à la région scapulaire postérieure gauche un prurit persistant, coïncidant avec l'apparition de petites plaques rouges ; à la pointe de l'omoplate, le malade remarque dès ce moment une plaque violacée de l'étendue d'une paume de main. Au bout de deux mois environ, le malade n'ayant eu recours entre temps qu'à des applications externes, le prurit a disparu mais de nouvelles plaques sont survenues, en particulier à la région axillaire droite ; amaigrissement notable et asthénie dès ce moment. Vers fin décembre, premier vomissement alimentaire, 3 heures environ après la fin du repas ; cet incident se renouvelle ensuite presque chaque jour, après le dîner, avec malaises prodromiques et soulagement consécuteur au vomissement qui n'a jamais renfermé de sang.

Le 1^{er} février 1922, cet homme se présente à la Clinique dermatologique : état général satisfaisant ; teinte jaune paille nette des téguments sauf à la face, naturellement bronzée ; poids 68 kilos pour 1 m. 70 de taille. Nous notons :

1° A la région scapulaire postérieure droite s'étend, au-dessous de la pointe de l'omoplate, une tache cutanée ovale (13 $\frac{c}{m}$ 5 $\times$ 3 $\frac{c}{m}$ 5) d'un rouge vineux, parsemée d'arborisations vasculaires, au niveau de laquelle la peau adhère « en peau d'orange » à une tuméfaction très dure, régulière, aplatie contre le thorax, sans aucune adhérence aux plans profonds, et débordant la tache cutanée d'un centimètre environ sur tout son pourtour ; une crotelle de la dimension d'une pièce de 0 fr. 50 centre la lésion. A la partie inféro-externe de cette grosse tumeur, une petite se détache, très dure également et fusionnée avec les couches

profondes de la peau ; tout autour, plusieurs autres petits nodules ;

2° A la région lombaire, taches cutanées vineuses ou rosées, dont plusieurs disposées en croissants ou portions de cercle correspondant à des infiltrations dermiques sous jacentes, plus ou moins diffuses ;

3° Aux régions scapulaire postérieure gauche et inter-scapulaire, semis de taches rougeâtres, s'effaçant momentanément à la pression, et recouvrant soit des noyaux arrondis, soit des zones infiltrées et diffuses, toujours remarquables par leur dureté ;

4° Sur la ligne axillaire antérieure droite, tache rougeâtre ou violacée ($4 \frac{c}{m} \times 2 \frac{c}{m} 5$) adhérente à un placard très dur qui plonge dans un paquet d'adénopathie axillaire ; à gauche également, quoiqu'à un moindre degré, existe une hypertrophie ganglionnaire semblable.

Aucune adénopathie n'est notée par ailleurs.

La sensibilité cutanée est normale, à part une diminution, concernant surtout la sensibilité thermique, au centre de la grosse lésion de la région scapulaire droite.

Appareils normaux, notamment les 2 poudrons dans toute leur hauteur ; pas de signes cliniques d'adénopathie hilare. En explorant l'abdomen, on découvre un nodule gros comme une noisette, que rien ne signalait, sous la peau de la région épigastrique. La radioscopie décèle : hypermotricité gastrique sans lésions apparentes ; volumineuses adénopathies hilaires, prédominantes à droite.

L'examen histologique, pratiqué ultérieurement sur la tumeur la plus volumineuse montrera qu'il s'agit de sarcomes cutanés multiples, à prédominance de cellules fusiformes, mais présentant également d'assez nombreuses zones de petites cellules rondes notamment dans le tissu cellulaire entourant les lobules adipeux sous-cutanés ; dans les lésions débutantes, avec infiltration diffuse, ne se voient que quelques amas, dans le derme même, de cellules fusiformes, peu serrées, non atypiques, aspect qu'un observateur ignorant des symptômes cliniques et de la structure de la tumeur majeure ne penserait certainement pas à rattacher à un début de sarcome.

Le 7 février : plusieurs vomissements alimentaires entre la 3^e et la 4^e heures après le repas du soir dont la majeure partie est cependant conservée.

Le 10, sous anesthésie générale, ablation de la grosse

tumeur scapulaire droite, qui est trouvée adhérente à une portion du muscle grand dorsal ; la réunion par suture ne peut être que partielle.

Le 14 : la lésion axillaire droite commence à s'ulcérer en son centre ; la plaie opératoire a bel aspect ; les sclérotiques prennent une teinte jaune.

Le 21 : un ictère franc s'est installé progressivement, avec foie gros, lisse, douloureux, constipation, urines rares très foncées. Le sommeil est presque nul et le sujet accuse de continuelles constrictions douloureuses profondes dans le thorax et l'abdomen ; principalement dans la région sous sternale. On remarque un ganglion inguinal gros comme un haricot, et un autre rétromaxillaire gauche.

Le 22 : une selle, obtenue par purgation, est colorée, mais très fétide. Les urines sont teinte acajou.

A partir du 23 : les selles sont constamment décolorées ; des vomissements alimentaires fréquents surviennent.

Du 25 février au 10 mars, le malade reçoit chaque jour en injections intramusculaires ou intraveineuses des filtrats de préparations obtenues en faisant agir sur des fragments de sa propre tumeur extirpée des diastases gastrique ou pancréatique du commerce, filtrats dont la stérilité a été assurée par adjonction de faibles quantités d'éther : aucune amélioration locale n'est notée ; l'ictère n'est nullement influencé ; par contre, dès le 26 février, les douleurs ont disparu et l'état psychique en a été très amélioré. Les vomissements sont restés fréquents.

Vers le 3 mars : les douleurs reparaissent, intermittentes.

Le 11 mars : la plaie opératoire est en bonne voie de cicatrisation par bourgeonnement ; le placard axillaire droit porte une ulcération, recouverte d'une croûte, de plus en plus étendue ; depuis quelques jours, des nodules récents se remarquent sur la face latérale droite du thorax. On procède alors, sous anesthésie locale, à l'ablation de l'un d'eux, que l'on découpe aussitôt en 3 fragments, dilacérés chacun dans 5 cc. d'eau physiologique ; les préparations obtenues sont mises à la glacière et injectées sous la peau du ventre, respectivement le 11 au soir (soit après 5 heures de séjour à la glacière), le 15 et le 18 au matin, après filtration à la gaze pour éliminer de l'émulsion les gros fragments.

Ces tentatives restent infructueuses : les vomissements ne diminuent pas, l'ictère est toujours franc avec décoloration des selles ; localement, les lésions n'ont aucune tendance

régressive. Au contraire, apparaît de l'œdème de l'avant-bras droit. Enfin, dans la nuit du 17 au 18, les douleurs thoraco-abdominale reprennent le type continu et l'intolérable intensité qu'elles avaient en février.

Cet état misérable durant encore le 23 mars, on décide un essai ultime : un petit nodule axillaire droit, de formation récente, est enlevé, réduit par dilacération au bistouri en une fine bouillie, que l'on répartit également dans 2 tubes renfermant 5 cc. chacun d'eau distillée. Le contenu d'un des tubes est réinjecté après 3/4 d'heure de séjour à la température ordinaire, inférieure à 15°. Avant l'injection, pratiquée sous la peau du ventre, le liquide a été isotonsé par adjonction de 2 cc., 5 de solution Na Cl à 210 00. L'injection ne provoque aucune réaction générale ni locale, et, contrairement à toutes les précédentes, la nuit suivante est assez bonne, sans vomissements, avec douleurs très peu marquées ; le lendemain, au réveil, l'avant-bras droit, œdématié depuis le 12 mars environ, est plus tendu que d'habitude, et rouge, le poulx restant nettement perceptible.

Le 25 mars, avant que le malade ne quitte l'hôpital, on injecte après isotonsation la moitié du contenu du 2^e tube. Le malade présente alors, en plus des lésions remarquées à l'entrée et qui se sont très légèrement étendues : un gros ganglion inguinal droit, un autre sur la face latérale droite du thorax, plusieurs nouveaux petits nodules sur cette face thoracique. La plaie opératoire achève de se combler par bourgeonnement d'aspect banal.

Le 1^{er} avril, le malade est revu : malgré persistance de l'ictère sans aucun changement, il présente un peu d'appétit, ne vomit que rarement, n'a des douleurs que par intermittences. Localement, les lésions ont encore gagné sur le thorax à droite ; les ganglions augmentent rapidement. Aucun nodule cutané aux emplacements des injections pratiquées.

Le 18 mai, le médecin traitant du malade nous communique des nouvelles : état général va déclinant, rétention d'urine liée à une hypertrophie prostatique, ictère fonçant avec urines couleur café noir ; adénopathies survenues de tous côtés, pas d'épanchement pleural ni ascitique.

Ultérieurement, nous avons su que L. avait succombé dans le courant de novembre 1922.

OBSERVATION n° 2 (Service de M. le Professeur Spillmann).

H. C., terrassier, 47 ans, ancien paludéen, présente depuis 3 à 4 mois une tumeur apparue à l'angle du maxillaire inférieur gauche, ayant augmentée très rapidement, ulcérée depuis 5 jours avec abondante issue de séro-pus.

A l'examen du 7 juin 1922, l'état général est très déficient, l'amaigrissement est extrême ; le malade se plaint de céphalées continuelles et d'anorexie ; on note ptosis de la paupière gauche et paralysie de l'accommodation du même côté. Une tumeur grosse comme le poing, occupant toute la face latérale gauche du cou, ulcérée en son point culminant et donnant issue à un suintement abondant, plonge vers la région du sterno-cléïdo mastoïdien et adhère à la peau. Il s'agit d'épithélioma baso-cellulaire.

Une tentative d'extirpation (Dr Duroch) se heurte à une adhérence intime au paquet vasculo-nerveux du cou. Nous pouvons cependant obtenir 7 grammes de tissu néoplasique, entremêlé de fibres du sterno-cléïdo-mastoïdien, et émulsionner, après élimination de 2 grammes environ de tissu musculaire ou conjonctif, dans 50 cc. d'eau physiologique, par dilacération au scalpel.

Quatre injections (5 cc. chacune ; 15, 17, 19 et 22 juin) n'amènent pas de modification salutaire locale ni générale. La première injection provoque une assez vive réaction locale avec rougeur ; les suivantes provoquent une réaction moindre ; cependant, étant donné qu'il persiste un empatement diffus au flanc droit, région des injections et que nous craignons, malgré la conservation des préparations à la glacière, le développement des germes qui infectaient la tumeur, nous nous en tenons aux 4 injections déjà faites.

Deux intramusculaires de cuivre colloïdal (5 cc.) les 26 et 28 juin, n'ont d'autre effet que d'occasionner une très vive douleur au point d'injection. Deux injections de Plasmocol sont sans effet ; on a désormais recours à la morphine jusqu'aux derniers instants, le 30 septembre 1922.

L'autopsie, incomplète, a montré, outre la tumeur, des lésions très nettes de méningite bacillaire et l'absence de métastases cérébrales. Au flanc droit, l'examen minutieux montrait l'existence d'un nodule sous cutané, parfaitement mobile sous la peau très amincie du sujet, très bien limité, gros comme une petite tête d'épingle en verre : il était

constitué par des cellules épithéliomateuses à type basocellulaire, bien encapsulé de tissu conjonctif, qui y circonscrivait plusieurs petites alvéoles, à l'intérieur desquelles les cellules néoplasiques étaient très serrées ; le centre même était nécrosé en un pseudo-kyste microscopique. Il existait des karyokinèses, quoique le tissu n'eût été prélevé que plusieurs heures après la mort ; ça et là, en dehors de la barrière conjonctive, principalement autour des vaisseaux lymphatiques, se remarquaient quelques amas de cellules épithéliomateuses très peu nombreuses.

OBSERVATION n° 3 (Service de M. le Professeur Vautrin).

Femme d'une quarantaine d'années, atteinte d'épithélioma ovarien, histologiquement confirmé. Une laparotomie exploratrice montre une généralisation abdominale et ne permet que d'extraire le tablier épiploïque, bourré de masses épithéliomateuses.

220 grammes de la tumeur extirpée sont broyés aseptiquement à l'appareil de Latapie dans leur double poids d'eau distillée ; l'opération est terminée 7 heures environ après l'extirpation. On répartit en tubes stériles d'aluminium, qu'on scelle au collodion et conserve dans la glace pilée.

Après l'intervention, la femme présente bientôt des symptômes d'occlusion rebelle à la mise en place d'une canule rectale, aux lavements, aux injections d'huile.

Le 5^e jour au matin, nous injectons cependant 1 cc., 5 de la préparation sous la peau abdominale : légère réaction douloureuse locale, pas de réaction générale, pas d'amélioration de l'occlusion qui amène la mort au 6^e jour, malgré établissement « in extremis » d'un anus caccal.

L'autopsie a montré que l'occlusion était due à une couture purement mécanique.

Ultérieurement, les tubes ont été conservées quelques jours et la stérilité de leur contenu a été vérifiée à plusieurs reprises, tant par incubation directe à 37° que par ensemencements sur bouillon. Un seul des tubes, conservé 3 semaines à la température extérieure (inférieure à 10° à cette époque) a présenté une moisissure blanche près de la surface de la bouillie.

OBSERVATION n° 4 (Service de M. le Professeur Michel).

Femme d'une cinquantaine d'années, ayant eu en 1913 une violente crise et depuis lors plusieurs atteintes de sciatique. En 1916, alitée pour métrorragies, remarque des picotements et l'apparition d'une excroissance cutanée au talon gauche. En 1921, cette formation, ayant grossi, est enlevée chirurgicalement. En 1922, récurrence « in loco » ; on curette, soumet aux rayons X et obtient cicatrisation. Il persiste cependant une tumeur noirâtre qui s'étend bientôt et nécessite, après examen histologique, l'amputation de la jambe à l'union du tiers supérieur et du tiers moyen, (juin 1923). Quelques semaines après, déjà, apparaissent de nouveaux noyaux dans le moignon ; la radiothérapie semble les faire diminuer.

Entrant à l'hôpital le 8 décembre 1923, le malade a un bon état général. La cicatrice du moignon est souple, sans récurrence néoplasique ; il existe un nodule dur, indolore, mobile sous la peau, gros comme une petite noix, à la face interne du moignon jambier, et une masse inguinale grosse comme deux poings, rénitente, indolore, allongée parallèlement à l'arcade crurale, non adhérente à la peau, peu mobile sur les plans profonds.

Le 10 décembre, sous chloroforme, on extirpe la masse inguinale, sans y parvenir complètement, car elle envoie de toutes parts des tractus facilement reconnaissables à la teinte noire intense du néoplasme ; au cours d'essais de libération profonde, d'avec le paquet vasculaire fémoral, à deux reprises, des pseudo-ksytes à contenu noir s'ouvrent. On enlève aussi le nodule jambier, qui est également noir et d'où partent en tous sens de très fins tractus noirs, çà et là renflés en nodules microscopiques, véritable réseau défiant toute exérèse.

Les plaies opératoires réuniront par première intention ; l'examen histologique montrera qu'il s'agit d'un naevocarcinome.

Aussitôt recueillie, la pièce opératoire est portée à la glacière ; cinq heures plus tard, le broyage aseptique à l'appareil de Latapie, de 80 grammes de tissu néoplasique dans deux fois et demi leur poids de sérum physiologique, et la répartition en tubes d'aluminium scellés, sont achevés. L'émulsion sera ensuite constamment maintenue entourée

de glace pilée, renouvelée au fur et à mesure de sa fusion; en outre, elle aura été soumise à 3 congélations dans un mélange de glace et de sel, suivies de brusque réchauffement par immersion dans l'eau à 37°, renouvelée au fur et à mesure de son refroidissement.

Les injections de cette préparation, pratiquées sous la peau de la face externe de la cuisse du côté malade, ont été ainsi réparties : 2 cc., le 15 décembre ; 3 cc. le 17 ; 3 cc., 5 le 19 ; 3 cc. le 21 ; 2 cc. le 24 ; 2 cc. le 26 ; 2 cc. le 28 ; 1 cc. le 31 décembre ; 1 cc. le 2 janvier. A part la 1^{re} et la 4^e, toutes, quoique provenant de plusieurs tubes différents et vérifiées stériles, ont provoqué au point d'inoculation un empâtement mal limité, plus ou moins douloureux, nécessitant parfois des applications chaudes, accompagné de rougeur cutanée légère, le tout disparaissant en quelques jours sans autres manifestations, sans phénomènes pyrétiques en particulier.

La malade quitte l'hôpital aussitôt après la 9^e injection, avec un état général satisfaisant. Localement, persiste à l'extrémité interne de la cicatrice inguinale une induration indolore ; par ailleurs, la malade nous signale, juste sur la ligne médiane postérieure du moignon jambier, l'apparition d'un petit nodule qui augmente.

Le 27 janvier, le médecin traitant veut bien nous adresser des nouvelles : on remarque une tendance du teint à jaunir ; l'appétit et l'état général restent bons. A 3 $\frac{c}{m}$ au-dessus de l'interligne du genou, dans le prolongement de la petite cicatrice jambière datant du 10 décembre, s'est montrée depuis une dizaine de jours une induration diffuse, recouverte de téguments hyperémisés ; au mollet, à la région inguinale, les formations signalées persistent.

Bientôt la malade se décide à rentrer à nouveau à l'hôpital : teint jaunâtre, moral déprimé ; la tuméfaction récemment apparue à la face interne de la cuisse, dans sa portion inférieure, occupe maintenant l'étendue d'une petite paume de main ; elle est élastique, mal limitée, avec son point culminant à 5 $\frac{c}{m}$ au-dessus de l'interligne. Il en part des traînées d'empâtement diffus, profond, légèrement douloureux, tant vers la face interne du genou que vers le triangle de Scarpa en suivant le trajet vasculaire. Par contre la tuméfaction inguinale interne a presque totalement disparu. Le palper profond des fosses iliaques révèle une moindre dépressibilité et une légère douleur profondément à gauche.

Nous tentons alors, avec l'aimable concours du Dr Gadel un traitement par électrolyse, à l'aide de longues aiguilles plantées en plein dans la masse la plus accessible, celle de la partie inférieure et interne de la cuisse. Voici le détail des séances : le 11 février, 14 minutes, de 5 à 12 milliampères ; le 15 février, 15 minutes, de 10 à 15 milliampères ; le 8 février, 15 minutes, de 15 à 25 milliampères ; les 20, 22, et 25 février, 15 minutes chaque fois, de 25 à 30 milliampères.

Quand la malade rentre chez elle, quelques jours plus tard, la masse électrolysée a nettement diminué et a des limites bien plus nettes que précédemment ; elle est devenue dure, adhérente à la peau, qui est rouge et porte encore de petites escarres, traces des points d'implantation des aiguilles. Mais les autres localisations du néoplasme n'ont pas été influencées ; au contraire, le nodule de la face postérieure du mollet a un peu augmenté depuis le début de février.

Avant le départ nous vérifions minutieusement l'absence complète de toute métastase à la face externe de la cuisse, région où avaient été pratiquées les injections.

OBSERVATION n° 5 (Service de M. le Professeur Vautrin.)

V. bûcheron, 57 ans, sans antécédents éthyliques ni syphilitiques, semble-t-il, entre à l'hôpital en décembre 1923 pour une tumeur sus claviculaire gauche évoluant apparemment depuis 5 mois ; en juillet 1923, il a présenté un peu de constipation et 2 vomissements alimentaires, attribués à l'ingestion de vin. Le travail n'a jamais été interrompu, malgré un amaigrissement net depuis quelques mois.

Juste au-dessus de la clavicule gauche, nous observons une masse volumineuse (petite orange), élastique, indolore, de consistance uniforme, mobile sous la peau et sur les plans profonds.

L'abdomen offre au palper une résistance nette à la région épigastrique ; sous anesthésie, la musculature, très puissante, étant relâchée, on percevra une énorme tumeur, fixe, résistante, occupant tout l'épigastre, jusqu'à l'ombilic, soit $13 \frac{c}{m}$ en hauteur sur 11 en largeur.

Le 10 décembre : extirpation sous chloroforme de la masse sus claviculaire, qui n'est autre qu'un volumineux ganglion de Troisier, que l'examen histologique montre bourré d'épi-

thelioma glandulaire atypique à structure tubulée. Le néoplasme, vraisemblablement gastrique, primitif, vérifié à la radioscopie, qui montra une vaste image lacunaire découpant l'estomac en plusieurs poches, était passé jusqu'ici absolument inaperçu ; ce n'est qu'en insistant à plusieurs reprises que nous avons obtenu l'aveu des troubles digestifs insignifiants et passagers signalés plus haut, et auxquels il faut ajouter de l'anorexie pour la viande.

Sur le ganglion, pesant 110 grammes, nous prélevons 75 grammes de tissu nettement néoplasique, broyons, après un peu plus de 24 heures de conservation à la glacière, dans 80 grammes d'eau distillée, à l'appareil de Latapie, et faisons subir à la bouillie exactement les mêmes traitements qu'à celle de l'observation n° 4.

Les injections sont faites ainsi qu'il suit, sous cutanées, aux flancs : 2 cc., 5 le 15 décembre ; 3 cc. le 17 ; 3 cc., 5 le 21 ; 2 cc. le 24 ; 2 cc. le 26 ; 2 cc. le 28 ; 1 cc., 5 le 31 ; 1 cc., 5 le 2 janvier ; 2 cc. le 4 ; 2 cc. le 7 ; 2 cc., 5 le 9 ; 2 cc. le 11. Presque toutes déterminent une réaction locale (empâtement, rougeur, douleur), n'empêchant du reste pas le malade de se lever et de circuler. Seule la première injection n'a donné absolument aucune réaction locale, mais, par contre, une réaction générale, marquée par une sudation avant duré une demi-heure environ.

A sa sortie de l'hôpital, le 11 janvier 1924, le malade n'est extérieurement ni mieux ni plus mal qu'à son arrivée : la cicatrice opératoire est parfaitement réunie, par première intention. La tumeur épigastrique nous paraît avoir acquis une dureté bien plus considérable qu'auparavant. Elle a nettement diminué dans les deux sens ($9\frac{c}{m}$ de haut sur $11\frac{c}{m}$ de large).

En mars 1924, le malade nous a envoyé de ses nouvelles : il se plaignait de perte de l'appétit et de difficulté des digestions, de douleurs après les repas, de constipation opiniâtre et douloureuse, nécessitant des purgations fréquentes. Il n'avait pas repris son travail, ressentant une asthénie croissante. En somme, l'évolution du néoplasme, en admettant même qu'elle eût marqué un temps d'arrêt, se poursuivait.

BIBLIOGRAPHIE

- *ABDERHALDEN E. — Abwehrfermenten des Tierischen Organismus (trad. par G. ECALLE, d'ap. la 3^e éd., 1913). (Doin, éd.).
- ALDERHALDEN E. et RONA P. — Zur Kenntnis der peptolytischen Fermente verschiedenartiger Krebse (Zeitsch. f. physiol. Chem. 60, 1909, p. 411).
- ABDERHALDEN, E., KÖELKER A.-N. et MEDIGRECEANU F. — Zur Kenntnis der peptolytischen Fermente verschiedenartiger Krebse und anderer Tumorarten (Zeitsch. f. physiol. Chem. 62, 1909, p. 145).
- ABDERHALDEN E. et MEDIGRECEANU F. — *Idem.* (Zeitsch. f. physiol. Chem. 66, 1910, p. 265).
- APOLANT et MARKS. — Zur Frage der aktiven Geschwulstimmunität (Zeitsch. f. Immunitätsforschung u. exper. Ther., t. X, f. 1 et 2, 1911).
- AVERSENQ et MAURIN (Sté de Méd. de Toulouse, mai-juillet-décembre 1922). Quelques actions du Thorium X sur les diastases et les microbes (Ac. des Sc., 15 janvier 1923).
- BALL, WALTER et THOMAS. — The trypsin treatment of cancer (Arch. of the Middlesex hosp. Vol. IX).
- BACH et ENGELHARDT. — Über antiphenolase (Antilakase). (Bioch. Zeitschrift 1923, p. 39.)
- BEIJERINCK et VAN HEST. — Zebedeff's Hefemazerationsaft (Folio microbiologica, t. IV, fév. 1916).
- *BERTRAND L. — Essai de traitement du cancer par le cancer (Ann. de la Sté de Médecine d'Anvers, 1909, et 2^e Conférence Intern. pour l'ét. du cancer, Paris, 1910).

Les références marquées d'une * sont celles que nous avons consultées dans l'original.

BLANC. — Thèse médecine, Paris, 1921.

*BLUMENTHAL. — (Mediz. Klinik 1910, n° 50, p. 1982).
Über die Rückbildung bösartiger Geschwülste durch die
Behandlung mit eigenem Tumorextrakt (Zeitsch. f.
Krebsf. B. XI, p. 427).

*BLUMENTHAL et BRAHN. — Die Katalasewirkung in nor-
maler und in carcinomatöser Leber (Zeit. f. Krebsf. Bd.
8. p. 436).

*BORDET. — Traité de l'Immunité dans les maladies in-
fectieuses (Marion, éd., 1920).

*BORREL. — Epithélioses infectieuses et épithéliomas (Ann.
de l'Inst. Pasteur, 17^e année, 1903, p. 81).

*BORY L. — Les phénomènes de destruction cellulaire,
Paris, 1922 (Masson éd.).

*BOSCH E. — Chemische u. therapeutische Untersuchungen
über die Wirkung von Autolysaten bei Krebs (Zeit. f.
Krebsf. t. XVI, 1919).

BOWEN. — The effects of surgical interference with the
blood supply on the growth of transplanted carcinoma
and sarcoma (3. Scientific report of the Imperial cancer
research fund, 1918).

BRAUNSTEIN. — (Berl. Klin. Wochensch., Oct. 1911).

BRAUNSTEIN und KEPINOW. — Weitere Untersuchungen
über das Wesen der Antitrypsinbildung im Organismus.
(Bioch. Zeitsch., 1910, t. XXVII).

BRIEGER et TREBING. — (Berl. Klin. Wochen., 1908, nos 22
et 51).

BULLOCK et ROHDENBURG. — Relation of cancer immu-
nity to tissue growth and tissue degeneration (Jal. of
cancer research, vol. XI, n° 4, oct. 1917).

CAAN (Internat. Krebs Konferenz, Paris, II Band, S.
746, 1911).

*CHAMBERS, RUSS et SCOTT. — Experiments upon immu-
nity to tumour growth (The Lancet, 4 fév. 1922).

*CHAMBERS, RUSS et KELLOCK. — An attempt to procure
immunity to malignant disease in man (The Lancet,
4 fév. 1922).

*CLUNET J. — Recherches expérimentales sur les tumeurs
malignes, Thèse, Paris, 1910.

- COBLINER. — Uber das antitrypsin (Bioch. Zeitsch., t. XXV).
- *COCA. — The specific treatment of carcinoma (Philippine Jal. of Science, vol. IV, n° 6, décemb. 1909, p. 394).
- *CONTAMIN. — Rayons X et cancer expérimental de la souris (Bull. de l'A. fr. pour l'ét. du cancer, 1910, p. 160).
- *CZERNY. — Uber unerwartete Krebsheilung (Zeitsch. f. Krebsf. Bd. 5. p. 27).
- *DARIER. — (Bull. de l'A. fr. pour l'ét. du cancer, 20 nov. 1922).
- *DELBET. — Essais de thérapeutique des cancers inopérables (Bull. de l'Ass. fr. pour l'étude du cancer, t. VII, 1914, p. 176).
- *DELBET, MOCQUOT, HERRENSCHMIDT et MOCK. — Essais de traitement des cancers inopérables par différents agents physiques et chimiques (Bull. de l'A. fr. pour l'ét. du cancer, t. VII, 1914, p. 104).
- *DELBET, WEINBERG et SLAVTCHEFF. — Sur le pouvoir hémolytique et le pouvoir antitryptique du sérum des cancéreux (Bull. de l'A. fr. pour l'ét. du cancer, 1914, p. 272).
- *DELBET DESGREZ, GUENDE et CAÏUS. — Sur l'élaboration de la matière protéique, et quelques coefficients urologiques chez les cancéreux (Bull. de l'A. fr. pour l'ét. du cancer, t. VII).
- DE LESLIE. — (Ac. des Sc., 1901).
- DERNBY. — A study on autolysis in animal tissues (Journ. Biol. Chemistry, t. XXXV, p. 179, 219, août 1918).
- *D'HÉRELLE F. — Le bactériophage. Son rôle dans l'immunité, Paris, 1921.
- *D'HÉRELLE. — Les défenses de l'organisme, Paris, 1923 (Flammarion, éd.).
- DOUGLAS. — On some characters of the cleavage products of certain bacteria, with special reference to their toxicity and antigen properties (Brit. Journ. of exper. pathol. 1921).
- DUKES. — The digestibility of Bacteria (Brit. méd. Journ., 18, mars 1922).
- *DUROUX. — Les Cancers, Paris, 1924. Masson, éd.

- EHRLICH. — (Arbeiten aus dem Kgl. Institut für experimentelle Therapie zu Frankfurt am M., 1^{er} fév., 1906).
- EPSTEIN E. — Die Abderhaldensche Serumprobe auf Karzinom (Wiener Klin. Wochensch. 26, 1913, n^o 17).
- *FALQUE. — Le pouvoir antidiastatique du sérum sanguin Immunité naturelle, Immunité acquise, (Paris, 1922, Baillière, éd.).
- *FERNBACH et RULLIER (Section d'études scientifiques de l'œuvre de la tuberculose, 14 janvier 1922). (Ac. des Sc., 13 mars 1922).
- FICHERA. — Etiologia del Cancro (Arch. intern. de Chir., Gand, 1910). (Arch. ed Atti della Soc. Ital. del Chir., 1909.) Tumori. I. Etiologia. II. Therapia (Turin, 1911).
- FREUND et KAMINER. — Über die Beziehungen zwischen Tumorzellen u. Blutserum (Bioch. Zeitsch. 1910, Bd. 26). (Wien, Klin. Wochensch., 1910, n^o 34).
- GAMBAROFF (G. von). — Die Diagnose der bösartigen Neubildungen und der Schwangerschaft mittels der Abderhaldenschen Methode (Münch. med. Woch., 29 juill. 1913, p. 1644).
- GAYLORD, CLOWES et BAESLACK (Medical News, janv. nov. 1905).
- GIGLIONI. — (Atti della Societa Ital. per il progresso della Scienza, oct. 1911).
- *GIRARD-MANGIN (M^{me} M.). — Les poisons cancéreux, Thèse, Paris, 1909.
- *GIRARD-MANGIN (M^{me} N.). — Toxicité des épanchements pleurétiques (Bull. de l'A. fr. pour l'ét. du cancer, 1910, p. 34).
- *GIRARD-MANGIN (M^{me} N.). — Toxicité des liquides ascitiques et kystiques (Bull. *id.*, 1910, p. 191).
- *GIRARD-MANGIN (M^{me} N.). — Variations de la toxicité d'un épanchement pleural cancéreux (Bull. *id.*, 1911, p. 37).
- GOLOWIN. — (Centr. bl. f. Bakt., 1909).
- *GUILLOT et DAUFRESNE. — Examen des sérums cancéreux par la méthode de déviation du complément (Bull. de l'A. f. pour l'ét. du cancer, 1910, p. 34).

- HEDIN. — Die Immunisierung gegen Kalbslab (Zeitsch. f. physiol. Chemie, 18 mars 1912, p. 229).
- HÉRICOURT et RICHET. — Traitement d'un-sarcome par la sérothérapie (Ac. de médecine, 1895, p. 948).
- HERLY. — A critical examination of the Freund-Kaminer reaction (Journ. of cancer research. 1921, vol. VI, p. 337). p. 337).
- HIGUCHI. — On the immunising power of placenta, blood, the skin of fœtus, mammary gland and spleen against the carcinoma of mice (Sei-i-Kwai M. J. Tokyo, n° 10, oct. 1911). (Fifth Scient. Report of the Imp. Cancer research Fund., 1912).
- HUSSEY et NORTHROP. — A study of the equilibrium between the called antitrypsin of the blood and trypsin (Journ. gen. physiol., janv. 1923, p. 335-351).
- ILL et MININGHAM. — (Journ. of. Amer. Assoc., 17 août 1912).
- JACOBY. — (Zeit. f. phys. Chemic, t. XXX, 1900).
- JENSEN. — (O. Nogle torsog med. Kœrtsvulster (Hospitals dende, n° 19, 7 mai 1902). (Zentralbl. f. Bakteriologie, XXXIV) (Zeits. f. Krebsf. Bd. 7, p. 279).
- JOBLING et STROUSS. — (Journ. of exp. medicine, t. XVI, décembre 1912).
- JUGE, DE VERNEJOUL et ASTIER. — Sarcome de la paroi thoracique; radiothérapie profonde (Sté de Chir. de Marseille, 26 mars 1923 et 25 fév. 1924).
- *KAYSER. — Recherches sur le suc de la levure de bière (Ac. des Sc., 1911, p. 975).
- *LABORDE (M^{me}) et J. CUEL. — A propos d'un volumineux chondro-sarcome traité par le radium (Bull. de l'Ass. fr. pour l'ét. du cancer, 1922, p. 548 et 1923, p. 175).
- *LAMBLING. — Précis de biochimie, 2^e éd., 1919 (Masson, éd.).
- LAUNOY. — (Annales de l'Institut Pasteur, 1919, p. 1).
- *LAUNOY. — Antagonisme du sérum sanguin et des ferments protéolytiques (Bull. de l'Inst. Pasteur, 1911, p. 289).

- *LEBEDEFF. — Extraction de la zymase par simple macération (Ac. des Sc., 1911, p. 49 et p. 1129).
- LEDEBT (M^{lle} S.). — Contribution à l'étude des propriétés biologiques des venins. Thèse, Paris, 1914.
- *LÉVESQUE J. — Thèse, Paris, 1923-24.
- LEVIN J. — Resistance to the growth of cancer induced in rats by injection of autolysed rat tissue (Proceed of the Soc. for exp. Biol. and Med. t. VII, f. 3, 1910).
- *LEWIN. — (Thérapie der Gegenwart, nov. 1911).
- *LEWIN. — Die Behandlung der Krebskranken mit Vaccination (Ther. der Gegenw. 1913, p. 253).
- *LEWIN. — Zur Immunotherapie des Krebses (Berl. Klin. Wochens, 29 déc. 1919).
- *LEWIN et MEIDNER. — Experimentelle Beiträge zur Morphologie u. Biologie bösartiger Geschwülste beim Ratten u. Mäusen (Zeitsch. f. Krebsf. Bd. 6, p. 267).
- *LEYDEN (Von) et BLUMENTHAL. — Vorläufige Mitteilungen üb. einige Ergebnisse der Krebsforschung auf der I. med. Klinik (Deutsche med. Woch., 4 sept. 1902, p. 637).
- LINOSSIER. — Sur l'antipepsine du sérum normal (Soc. de Biol., avril 1918).
- *LÆB et DRAKE. — On the effect of heat and cold on amœbocyte tissue of limulus and on states intermediate between normal life and death produced through heat (The Journ. of Med. Research., juin 1924, n° 4).
- LÆPER et TONNET. — (Soc. de Biol. 24 juill. 1914).
- LÆPER, TONNET et THINJ. — (Progrès médical, 10 avril 1920).
- *LÆPER, FARROY et TONNET. — Le ferment protéolytique des tumeurs et du sang des cancéreux (Soc. de Biol., 3 juill. 1920).
- *LÆPER, DEBRAY et TONNET. — L'action de la radiothérapie sur le passage dans le sérum des albumines des tumeurs (Soc. de Biol., tome 81, 1921, p. 279).
- *LÆPER, JOLY et TONNET. — (Sté méd. des Hôp., 2 fév. 1923).

- *LUMIÈRE A. — La théorie colloïdale de la biologie et de la pathologie, Paris, 1922.
- *LUMIÈRE A. — Sur la toxicité des autolysats et des extraits tissulaires (Avenir méd., juillet-août 1923).
- *LUNCKENBEIN. — Zur Behandlung maligner Geschwülste (Münch. med. Wochens., sept. 1913, p. 1931. — *Id.*, 6 janv. 1914, p. 18. — *Id.*, 12 mai 1914, p. 1047).
- *MAIGNON. — Recherches sur les propriétés physiologiques et thérapeutiques des diastases tissulaires. De l'existence des diastases synthétisantes (Ac. des Sc., 1922, p. 566). •
- MARKUS. — (Berl. Klin. Wochen., 1908, n° 14, et 1909, n° 4).
- MARQUÈS. — Le problème du cancer (Sté fr. d'Electrothérapie et de Radiologie, 29 av. 1924).
- *MÉNÉTRIER et CLUNET. — Données fournies par l'expérimentation sur la nature et la pathologie des cancers (Bull. de l'A. fr. pour l'ét. du cancer, 1912, p. 239).
- METCHNIKOFF. — (Ann. de l'Inst. Pasteur, 1900, p. 577).
- MEYER. — Über Trypsin und Antitrypsin (Biochem. Zeitsch., t. XXIII, 15 déc. 1909).
- MIYAGAWA. — (The Japan medical World, 15 mai 1923).
- MIYAGAWA, MURAI et TERADA. — (The Japan med. World, 15 juin 1923).
- NATHER. — Über Versuche aktiver Immunisierung beim Mäusekrebs. (Zeit. f. Krebsforschung, 1922, p. 115).
- NEUBERG. — Weitere Beiträge zur Chemie der Geschwülste (Bioch. Zeitsch., 1910).
- *NICOLLE. — L'autolyse. Etude de biologie générale (Ann. de l'Inst. Pasteur, février 1913).
- OHNO (Mitteilungen aus der Med. Fakultät der Kaiserlichen Kyushu-Universität, tome VII, 1923).
- *PARLAVECCHIO. — Wirkunhen einiger besonderer Behandlungsweisen auf maligne Geschwülste (Zeit. f. Krebsf. Bd. 8, 1909, p. 331).

- *PAYR. — Erfahrungen mit der Pepsin-Pregl-Lösung bei Behandlung inoperabler bösartiger Geschwülste (Münch. med. Woch., 1922, p. 1330).
- *PINKUSS. — Weitere Erfahrungen üb. serologische Diagnostik, Verlauf und Behandlung des Karzinoms (Deut. med. Wochens, 1923, p. 55 et 119).
- *RAMOND et ZIZINE. — A propos de l'autolyse chez les cancéreux (Soc. de Biol., 22 juill. 1922).
- *RAMOND et ZIZINE. — Application au diagnostic précoce du cancer gastrique de la recherche des produits autolytiques (Soc. méd. des Hôp., 2 fév. 1923).
- RANZI. — (Wiener Klin. Woch., 1911).
- *RISLEY. — The Gilman-Coca vaccine emulsion treatment of cancer (Boston med. and surgical Journ., nov. 1911, 784).
- *ROBIN A. — Nombreux articles sur la chimie des urines des cancéreux (Bull. de l'A. fr. pour l'ét. du cancer, t. VII, 1914). - L'hydratation, l'azote soluble et l'azote insoluble dans le tissu cancéreux. Une nouvelle conception sur la genèse du cancer (Bull. de l'A. fr. pour l'ét. du cancer, 1919, p. 158).
- *ROBIN A. — Sur le ferment cancéreux (Ac. de méd. 30 janvier 1923).
- RÆMER. — (Arch. f. Angenheilkunde, 1905).
- *ROUSSY. — (Bull. de l'Ass. fr. pour l'ét. du cancer, 20 nov. 1922).
- *ROUSSY. — L'étude expérimentale du cancer (Pr. méd., 1924, n° 20).
- *ROUSSY et WOLFF. — L'immunité dans le cancer (Biol. médicale, nov. 1923).
- *ROVSING. — (II^e conf. intern. pour l'ét. du cancer, 1910, p. 563).
- RUBINSTEIN. — Recherches sur les propriétés antipeptiques du sérum humain (Soc. de Biol., 2 mars 1912). (Ann. de l'Inst. Pasteur, 1913, n° 12).
- RUBINSTEIN et WEINBERG. — Recherches sur le pouvoir antitryptique du sérum humain (Soc. de Biol., 4 mai 1912).

- RUSSEL et BULLOCK. — Die Lebensdauer der Mänsekarzinomzellen bei Bruttemperatur (Berl. Klin. Wochens., 20 avr. 1914).
- SANTUCCI. — (Ann. di Ottalmologia, 1907).
- *SCHÖNE. — Untersuchungen über Karzinomimmunität bei Mäusen (Münch. med. Wochen., 18 déc. 1906, p. 2517).
- *STICKER. — Die Immunität u. die spontane Heilung der Krebskrankheit nach den modernen experimentellen Forschung (Zeitsch. f. Bd. 7. p. 55).
- TAYLOR. — Observations upon a rat sarcoma treated with emulsion of embryonic tissues (Proceed of the Soc. for experim. Biol. and Med., t. XII, mai 1915).
- *THEILHABER. — Sur Lehre von der Spontanheilung der Karzinome (Deut. med. Wochen., 17 juin 1912, p. 1240).
- *TURRO. — Extraction des ferments cellulaires (Soc. de Biol., 1921).
- UFFREDUZZI. — Sull'azione dell autolisato fetale sui trapianti di tersuti adulti (Pathologica, 1912, n° 62, p. 247).
- UHLENHUTH et ADLER. — (Zeitsch. f. Immunitäts forschung., 1909, p. 447).
- *VIDAL E. — La sérothérapie des tumeurs malignes (II^e conf. intern. pour l'ét. du cancer, Paris, 1910, p. 293).
- *VIDAL E. — Recherches sur les sensibilisatrices contenues dans le sang des animaux traités par des émulsions de cancers épithéliaux (Bull. de l'A. f. pour l'ét. du cancer, 1910, p. 81).
- *VIDAL E. — Influence de l'état physico-chimique de l'antigène sur la teneur en sensibilisatrice du sang des animaux injectés de cancer épithélial (Bull. de l'A. f. pour l'ét. du cancer, 1910, p. 254).
- VON DUNGERN. — (Zeitsch. f. Immunitätsf., 1909, 2, 391).
- *VON LEYDEN. — Über die Probleme der Kurativen Behandlung der Carcinome der Menschen. (Zeitsch. f. Krebsf. Bd. 5, p. 161).
- VON LEYDEN et BERGELL. — Über die therapeutische Verwendung des Trypsin bei Carcinomen (Zeit. f. und. klinik Bd 6). Cp. aussi LEYDEN (von).

- WEDD, MORSON et RUSS. — On the immunity conferred upon mice by radium-irradiated mouse carcinoma (Journ. of Patho. and Bacteriology, vol. XVIII, 1914).
- *WEINBERG. — Essai de traitement des tumeurs avec des autolysats de tissus embryonnaires et cancéreux (méthode de Eichera). (Bull. de l'A. fr. pour l'ét. du cancer, 1912, p. 171).
- *WEINBERG. — (Bull. de l'A. fr. pour l'ét. du cancer, 1914, p. 192).
- *WEINBERG. — L'hémodiagnostic du cancer (II^e conf. int. du cancer, Paris, 1910).
- *WEINBERG et UGO MELLO. — Quelques recherches sur le sérum des cancéreux (Bull. de l'A. fr. pour l'ét. du cancer, 1910, p. 42).
- WOGLOM. — Mice immunised subcutaneously are resistant to the implantation of cancer in internal organs (The Lancet, t. CLXXXI, 8 juillet 1911, p. 92).
- WOGLOM — The regression of the spontaneous mammary carcinoma in the mouse (The Journ. of cancer research, 1922, vol. VII, p. 179).
- *YOSHIMOTO. — Beitrage zur Chemie der Krebsgeschwülste (Bioch. Zeitung, t. XXII, 17 nov. 1909).
- *ZIVY. — Sur un mode de préparation des vaccins (Ac. des Sc., 23 oct. 1922).
-

PRINCIPALES PUBLICATIONS DE L'AUTEUR

Lymphogranulome inguinal et syphilis, par L. SPILLMANN, DROUET et P. MICHON (communication au 1^{er} Congrès des Dermatologistes et Syphiligraphes de langue fr., Paris, juin 1922).

Kyste épidermique traumatique ou tumeur perlée des doigts, par A. GUILLEMIN et P. MICHON (Bull. chir. des accidents du travail, 1922, n° 11).

Un cas d'ichtyose fœtale, par A. FRUHINSHOLZ, L. SPILLMANN et P. MICHON (Sté de Dermato. et le Syphilig., Nancy, 12 mai 1923).

Dermatite herpétiforme de Dühring. Brocq. Guérison par auto-hémothérapie (in thèse RASPILLER, Nancy, 1922-23, p. 37).

Principes de la thérapeutique inhibitrice du parasymphatique (Rev. méd. de l'Est, 1^{er} déc. 1923).

Hématomyélie par luxation antérieure complète de la V^e cervicale, par GUILLEMIN, BOHÈME et MICHON (Sté Anatomique, Paris, 20 déc. 1923).

Chondrome du trochanter, par GUILLEMIN, BOHÈME et MICHON (Sté de Méd. de Nancy, 8 avril 1924).

Sur quelques modes d'évolution du tissu cartilagineux néoplasique, par MICHON et BOHÈME (Sté de Biologie, Nancy, 13 mai 1924).

Sur la phase d'action négative de l'atropine chez l'homme (Sté de Biologie, Nancy, 13 mai 1924).

Melaena grave du nouveau-né. Transfusion sanguine. Guérison, par VERMELIN et MICHON (Sté d'Obstétrique et de Gynécologie, Nancy, 21 mai 1924).

- Les myomes cutanés*, par L. SPILLMANN et P. MICHON (Ann. de Dermatologie, 1924, n° 4).
- Contribution à l'étude du sarcome pédiculé de l'intestin grêle*, par A. VAUTRIN et P. MICHON (Rev. de Chir., 1924, p. 443).
- Ulcérations tuberculeuses de la main et du pied*, par DROUET et MICHON (Sté de Dermato et de Syphilig., Nancy, 19 mai 1924).
- Action diurétique des composés mercuriels dans la cirrhose atrophique de Laënnec*, par G. ETIENNE, MICHON et NOVAKOVITČH (Sté de Dermato. et de Syphilig., Nancy, 5 avril 1924).
- Sur la thérapeutique inhibitrice du parasymphatique* (thérapeutique hypovagotonique) (Manusc. couronné par la Faculté de Méd., Nancy. Prix Heydenreich-Parisot, 1924).
- Ordonnance d'hygiène musculaire* (Sté d'Impressions Typographiques, Nancy, 1924).
-

VU:
Nancy, le 15 Novembre 1924.
Le Président de la Thèse,
A. VAUTRIN.

VU:
Nancy, le 15 Novembre 1924.
Le Doyen,
L. SPILLMANN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER,
Nancy, le 17 Novembre 1924.
Le Recteur de l'Académie,
Ch. ADAM,
Membre de l'Institut.

NANCY - SOCIÉTÉ D'IMPRESSIONS TYPOGRAPHIQUES
